Dose-Resposta, 12:288–341, 2014
Anteriormente não linearidade em biologia, toxicologia e medicina

ISSN: 1559-3258
DOI: 10.2203/dose-response.13-035.Ristow

MITOHORMESE: PROMOVENDO SAÚDE E VIDA ATRAVÉS DO AUMENTO NÍVEIS DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (ROS)

Michael Ristow1,2, Kathrin Schmeisser2 [1] Laboratório de Metabolismo Energético, ETH Zurique (Instituto Federal Suíço de Tecnologia de Zurique), Schwerzenbach/Zurich, CH 8603, Suíça; [2] Departamento de Nutrição Humana, Instituto de Nutrição, Universidade de Jena, Jena D-07743, Alemanha

Evidências crescentes indicam que as espécies reativas de oxigênio (ROS), que consistem em superóxido, peróxido de hidrogênio e vários outros, não apenas causam estresse oxidativo, mas também em vez disso, podem funcionar como moléculas sinalizadoras que promovem a saúde, prevenindo ou retardando uma série de doenças crônicas e, finalmente, prolongar a vida útil. Embora altos níveis de ROS sejam geralmente aceitos por causar dano celular e promover o envelhecimento, baixos níveis destes podem em vez disso, melhoram os mecanismos de defesa sistêmicos, induzindo uma resposta adaptativa. Esse conceito foi denominado hormese mitocondrial ou mitohormese. Aqui avaliamos e resumir mais de 500 publicações da literatura atual sobre tais eventos de sinalização de baixa dose mediados por ROS, incluindo restrição calórica, hipóxia, estresse de temperatura, e atividade física, bem como eventos de sinalização a jusante dos receptores de insulina/IGF-1, Quinase dependente de AMP (AMPK), alvo da rapamicina (TOR) e, finalmente, sirtuínas para culminar no controle da proteostase, resposta de proteína desdobrada (UPR), manutenção de células-tronco e resistência ao estresse. Além disso, as consequências de interferir com tais sinais ROS por compostos farmacológicos ou naturais estão sendo discutidos, concluindo que particularmente antioxidantes são inúteis ou mesmo prejudiciais.

1. INTRODUÇÃO

Metabolismo mitocondrial e espécies reativas de oxigênio

As mitocôndrias são organelas celulares importantes que são responsáveis não apenas para a conversão da maior parte da energia nutritiva, mas também exercem papel importante nos processos de envelhecimento e no desenvolvimento de doenças relacionadas à idade. Como um subproduto inevitável da fosforilação oxidativa (OxPhos), as mitocôndrias geram mais de 90% de todos os reativos intracelulares espécies de oxigênio (ROS), com conversão de 0,15 - 5% do oxigênio total consumido pelas células em repouso (Halliwell e Gutteridge 2007, Chance *et al.* 1979, Boveris e Chance 1973, St. Pierre *et al.* 2002). Assim, como principais produtoras de energia e também ROS potencialmente prejudiciais, as mitocôndrias têm um grande impacto nos processos fisiológicos e fisiopatológicos dentro a célula.

formação de ROS em uma extensão que excede os níveis fisiológicos e portanto, causa dano putativo é chamado de estresse oxidativo (Sies 1985). Por isso, disfunção mitocondrial implicando aumento do estresse oxidativo tem sido proposto para ser associado a uma variedade de doenças como diabetes,

Endereço de correspondência para Michael Ristow; E-mail: mristow@mristow.org

câncer e distúrbios neurodegenerativos, incluindo Alzheimer e doença de Parkinson (Wiederkehr e Wollheim 2006, Ristow 2006, Fukui e Moraes 2008, Tatsuta e Langer 2008). Além disso, o comprometimento da atividade mitocondrial é suposto ser uma das principais razões para o envelhecimento (Tatsuta e Langer 2008, Bratic e Larsson 2013, Trifunovic *et al.* 2004), onde o papel do ROS a esse respeito ainda está em debate. Por um lado, As ROS têm sido implicadas em danos celulares, contribuindo assim para o processo de envelhecimento. Por outro lado, um número crescente de estudos ligando a melhoria da capacidade mitocondrial ao aumento da expectativa de vida e extensão do período de saúde. As evidências disso remontam à década de 1990, quando papéis de sinalização essenciais para o peróxido de hidrogênio foram estabelecidos (Barja 1993, Finkel 1998, Sena e Chandel 2012). Assim, parece haver uma mudança para o metabolismo oxidativo pode retardar o aparecimento de doenças relacionadas à idade e talvez o próprio envelhecimento.

Teorias dos radicais livres do envelhecimento

O aumento da formação de ROS mitocondrial foi postulado como sendo um principal causa de envelhecimento em 1956, quando Denham Harman apresenta seu *Free Teoria Radical do Envelhecimento* (FRTA) (Harman 1956). De acordo com esse conceito, o aumento da formação de ROS causa um acúmulo de danos no célula dentro da idade, resultando em comprometimento relacionado à idade das funções celulares e finalmente a morte da célula ou do organismo correspondente, respectivamente. Enzimas respiratórias, que utilizam oxigênio para gerar energia prontamente disponível, foram propostas como as principais geradoras de ROS. devido ao fato de que as mitocôndrias são a principal fonte intracelular de ERO, Harman estendeu sua teoria FRTA inicial para a *Teoria dos Radicais Livres Mitocondriais de Envelhecimento* (MFRTA) (Harman 1972). Nas últimas décadas, importantes esforços de pesquisa têm sido investidos para comprovar o MFRTA, porém gerando resultados inconsistentes e conflitantes (Perez *et al.* 2009). De acordo, hoje em dia parece estar estabelecido que o aumento da taxa metabólica não resulta necessariamente em aumento concomitante da formação de ROS (Lapointe e Hekimi 2010) e que a relação entre os níveis de ROS e o envelhecimento não é linear (Delaney *et al.* 2013, Johnson *et al.* 2001, Lee *et al.* 2003, Kim e Sun 2007, de Castro *et al.* 2004). No entanto, e apoiando o MFRTA, uma grande quantidade de estudos em diferentes organismos descobriu que níveis reduzidos de estresse oxidativo resultam em vida útil prolongada (Harrington e Harley 1988, Phillips *et al.* 1989, Orr e Sohal 1994, Parkes *et al.* 1998, Melov *et al.* 2000, Moskovitz *et al.* 2001, Bakaev e Lyudmila 2002, Ruan *e cols.* 2002, Ishii *et al.* 2004, Huang *e outros.* 2006, Zou *et al.* 2007, Kim *e outros* 2008, Quick *et al.* 2008, Dai *et al.* 2009, Shibamura *e outros.* 2009) e espécies de vida longa parecem produzir menos ROS e acumular menos danos do que organismos de vida curta (Gredilla *et al.* 2001, Sanz *et al.* 2010, Sanz e Stefanatos 2008, Gruber *et al.* 2008).

Como consequência, as intervenções de redução de ROS foram amplamente propostas como uma estratégia promissora para retardar o envelhecimento em humanos. A este respeito, substâncias naturais ou artificiais que são capazes de eliminar ROS, os chamados antioxidantes, foram examinadas intensivamente. Em contraste com os estudos em organismos modelo inferiores citados acima, vários ensaios prospectivos de intervenção não encontraram nenhum efeito de promoção da saúde da suplementação com antioxidantes. Inesperadamente, a maioria dos estudos de intervenção encontrou uma falta de efeitos em humanos (Greenberg *et al.* 1994, Liu *et al.* 1999, Rautalahti *et al.* 1999, Virtamo *et al.* 2000, Vários 2002, Sacco *et al.* 2003, Zureik *et al.* 2004, Czernichow *et al.* 2005, Czernichow *et al.* 2006, Cook *et al.* 2007, Kataja Tuomola *et al.* 2008, Sesso *et al.* 2008, Katsiki e Manes 2009, Lin *et al.* 2009, Song *et al.* 2009), enquanto outros ainda sugeriram efeitos prejudiciais à saúde humana, por exemplo, promoção do crescimento do câncer ou indução de doenças com impacto negativo na expectativa de vida humana (Albanes et al. 1996, Omenn et al. 1996, *Vivekananthan* et *al . 2003 ,* Lonn *et al. al.* 2005, Bjelakovic *et al.* 2007, Ward *et al.* 2007, Lippman *et al.* 2009, Schipper 2004, DeNicola *et al.* 2011, Abner *et al.* 2011). Consistentemente, vários estudos superexpressando enzimas antioxidantes em camundongos falharam em exercer efeitos positivos sobre o tempo de vida ou parâmetros associados (Jang *et al.* 2009, Muller *et al.* 2007, Perez *et al.* 2011). Consequentemente, descobriu-se que várias espécies de vida longa têm uma expressão relativamente menor de genes antioxidantes do que as de vida curta (Brown e Stuart 2007, Lopez-Torres et al. 1993, Page et al. 2010, Page e *Stuart* 2012 , Salway *e outros* 2011). Na mosca da fruta *Drosophila melanogaster,* níveis crescentes de ROS derivados de mitocôndrias foram encontrados durante o envelhecimento, mas não foram alterados por meio de intervenções que aumentam a longevidade (Cocheme *et al.* 2011). Finalmente, camundongos que são heterozigotos para *Mclk1,* que codificam uma enzima de síntese de ubiquinona, mostraram produção aumentada de ROS mitocondrial e vida útil estendida (Liu *et al.* 2005).

Hormese mitocondrial (Mitohormesis): respostas não lineares ao aumento dos níveis de ROS

Essas descobertas mencionadas questionaram fundamentalmente o FRTA, eventualmente exigindo uma visão modernizada sobre os papéis putativos da geração de ROS mitocondrial (mtROS). Tem sido repetidamente demonstrado nos últimos anos que o mtROS serve como importantes moléculas de sinalização mediando alterações fisiológicas celulares e sistêmicas, que foram resumidas em outro lugar (Finkel 1998, Mittler et al. *2011 ,* Sena e Chandel 2012). Alvos fisiológicos para ROS são, por exemplo, grupos tiol em resíduos de cisteína que se tornam oxidados e, assim, alteram as funções das enzimas em uma via de sinalização (Finkel 2012, Rhee et al .

2000, Tonks 2005). No entanto, dado o fato de que níveis aumentados de danos oxidativos se acumulam durante o processo de envelhecimento, um novo ponto de vista interessante propõe que o envelhecimento intrínseco é causado por uma resposta inadequada aos sinais endógenos de ROS (Sohal e Orr 2012).

Se as ROS servem como moléculas de sinalização conforme descrito acima, parece provável que as ROS também possam exercer funções específicas na promoção da saúde geral e, especificamente, na expectativa de vida. Uma vez que ROS em altas doses inquestionavelmente exercem efeitos prejudiciais na integridade celular, isso insinua que diferentes níveis de ROS, ou seja, quantidades comparativamente baixas versus altas, podem exercer efeitos opostos nos resultados biológicos. Em um sentido mais geral, esse tipo de resposta bifásica ou não linear a substâncias potencialmente nocivas foi denominada "hormesis" (Southam e Ehrlich 1943). Até hoje, o impacto dos efeitos horméticos no envelhecimento foi repetidamente proposto, com uma série de estressores descritos (Calabrese e Baldwin 2002, Cypser e Johnson 2002, Rattan 2008, Mattson 2008, Lamming et al. 2004, Yanase e
Em uma base hipotética, o termo foi especificado para horme sis mitocondrial ou mitohormesis em 2006 (Tapia 2006), que após sua validação experimental em paralelo (Schulz *et al.* 2007) é repetidamente usado em ambientes onde mtROS atuam como estressores subletais promovendo longevidade, enquanto doses mais altas aumentam a letalidade (Figura 1).
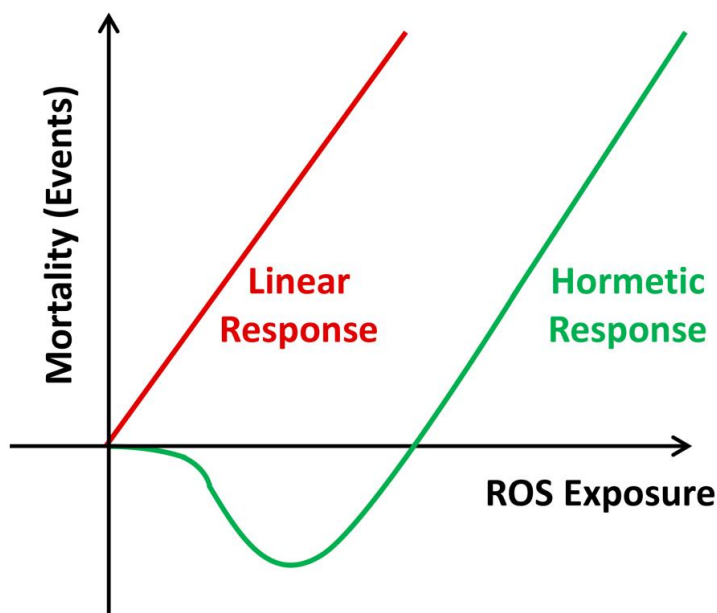
FIGURA 1. Hormese Mitocondrial (Mitohormesis). Enquanto a *Teoria dos Radicais Livres do Envelhecimento* sugere uma relação dose-resposta linear entre quantidades crescentes de ROS e estresse oxidativo, por um lado, e eventos de mortalidade, por outro (curva vermelha), o conceito de mitohormese indica uma resposta-dose não linear relação onde baixas doses de exposição a ROS diminuem a mortalidade, enquanto doses mais altas promovem a mortalidade.

Objetivo da revisão

Pretendemos aqui resumir o amplo corpo de evidências publicadas que se referem à relevância biológica da mitohormese principalmente no que diz respeito à regulação da resistência ao estresse e longevidade, mas também áreas de interesse afiliadas. A maioria das publicações a esse respeito não usa explicitamente o termo mitohormese, mas se refere a processos de sinalização mediados por mtROS dependentes da dose ou não lineares que, portanto, refletem exemplos típicos de mitohormese.

2. RESTRIÇÃO DE CALORIAS (CR)

A restrição calórica (CR), sendo definida como uma redução de 10 a 50% da ingestão calórica *ad libitum* na ausência de desnutrição, é até agora a intervenção mais convincente para retardar o envelhecimento e a ocorrência de doenças relacionadas à idade em uma variedade de organismos, conforme revisado em outro lugar (Fontana *et al.* 2010). A primeira observação de que ratos de laboratório mantidos em restrição alimentar não apenas mostraram um aumento da expectativa de vida, mas também parecem ser mais saudáveis em idades mais avançadas, data de 1935 (McCay et al. 1935) . Desde então, tem sido frequentemente demonstrado que CR é capaz de estender a vida média e máxima em várias espécies de leveduras a mamíferos (Lin *et al.* 2004, Lin *et al.* 2002, Schulz *et al.* 2007, Iwasaki *et al.* 1988) , insinuando um mecanismo evolutivamente conservado, como revisão em outro lugar (Mair e Dillin 2008).

No entanto, ainda é uma questão de debate se a RC também prolonga a expectativa de vida em humanos, pois é demonstrado que pessoas com massa corporal média tendem a viver mais tempo (Berrington de Gonzalez et al. 2010), *enquanto* a RC em humanos causa uma redução severa de massa corporal (Holloszy e Fontana 2007). No entanto, CR em humanos reduz claramente as doenças associadas ao envelhecimento, incluindo doenças cardiovasculares, câncer e diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) (Takemori et al. 2011, He et al. 2012, Harvey *et* al . 2012 , Willette *et al.* 2012, Ryan *et al.* 2012), bem como fatores de risco associados conhecidos por promover as doenças mencionadas anteriormente (Larson-Meyer *et al.* 2006, Heilbronn *et al.* 2006, Lefevre *et al.* 2009). Um estudo descobriu que a RC reduz a mortalidade relacionada à idade (que corresponde a apenas 54% das mortes) em macacos rhesus, enquanto nenhuma influência na mortalidade geral foi relatada (Colman *et al.* 2009). Em contraste, e ao contrário dos animais de controle alimentados ad libitum, os macacos em CR não mostraram nenhum prejuízo relacionado à idade na homeostase da glicose, sugerindo uma redução da prevalência de distúrbios metabólicos como DM tipo 2. Outro estudo recente sobre o mesmo organismo modelo não *encontrou* mudanças na mortalidade após a RC, enquanto efeitos benéficos na saúde e na morbidade foram claramente observados (Mattison *et al.* 2012). Deve-se notar que os dois estudos utilizaram dietas que diferiram notavelmente, também no que diz respeito ao teor de carboidratos. Devido ao fato de que ambos os estudos não foram concluídos no momento em que este manuscrito foi

Em comparação, descobertas futuras terão que mostrar se a RC pode afetar a mortalidade geral nesses macacos. No entanto, há evidências sugestivas de que a RC também pode prolongar a expectativa de vida em primatas e, finalmente, em humanos (Fontana *et al.* 2004, Heilbronn *et al.* 2006, Ingram *et al.* 2006, Weindruch 2006, Fontana e Klein 2007).

O conceito de CR é baseado em uma suposição postulada no início do século 20, sugerindo que existe uma correlação inversa entre o tempo de vida máximo de um organismo e sua energia nutritiva metabolizada (Rubner 1908). De acordo com isso, a hipótese da *Taxa de Vida* foi formulada logo depois por Raymond Pearl, insinuando que um aumento na taxa metabólica diminuiria o tempo de vida dos eucariotos (Pearl 1928). Uma possível explicação para isso foi posteriormente proposta dentro do FRTA por Harman, uma hipótese que se tornou muito popular e é frequentemente citada em pesquisas sobre envelhecimento até agora (Harman 1956), pois é uma explicação para CR que foi hipotetizado principalmente como resultado de estresse oxidativo reduzido e menos dano celular oxidativo devido à taxa metabólica reduzida (Sohal e Weindruch 1996).

No entanto, descobertas mais recentes sobre a base mecanicista do CR estão em conflito com o FRTA. Por exemplo, não está claro se a RC realmente leva a uma diminuição na taxa metabólica, ou seja, consumo de oxigênio e/ou produção de calor. Uma correlação positiva para diminuição da taxa metabólica e aumento da longevidade não é encontrada nem para metazoários como *Drosophila* e *C. elegans,* nem para camundongos (Hulbert *et al.* 2004, Lin *et al.* 2002, Masoro *et al.* 1982, Speakman *et ai.* 2002). Em vez disso, foi relatado que CR em *C. elegans* está associado a uma taxa metabólica aumentada (Walker *et al.* 2005, Schulz *et al.* 2007) como é para *Drosophila* (Magwere *et al.* 2006, Piper *et al.* 2005b) .

Uma vez que o aumento das taxas metabólicas está necessariamente ligado ao aumento do metabolismo mitocondrial, parece provável que esses processos que prolongam a vida útil possam precipitar no aumento da produção de ROS como um subproduto inevitável do metabolismo mitocondrial, como mostrado, por exemplo, para a restrição de glicose (Schulz et al . 2007) e discutido em mais detalhes abaixo, refletindo um exemplo primário de mitohormese associado a RC.

3. MECANISMOS MITOHORMÉTICOS DE RESPOSTAS ADAPTATIVAS

Notavelmente, foi relatado repetidamente que CR é capaz de induzir mecanismos de defesa ao estresse, particularmente aqueles que estão envolvidos na desintoxicação de ROS, como enzimas de eliminação de radicais e enzimas de resposta de biotransformação de fase I e II, refletindo uma série de respostas mitohorméticas putativas (Koizumi *et al.* 1987, Semsei *et al.* 1989, Rao *et al.* 1990, Pieri *et al.* 1992, Youngman *et al.* 1992, Xia *et al.* 1995, Masoro 1998, Barros *et al.* 2004, Mahlke *et al.* 2011, Qiu *e outros* 2010, Rippe *e outros.* 2010, Sreekumar *et al.* 2002, Parque *et al.* 2012, Schultz *et al.* 2007, Zarse *et al.* 2012, Schmeisser *et al.* 2013 b).

As observações independentes de aumento dos níveis de mtROS por um lado e a indução de defesa ao estresse, por outro, notadamente tanto em estados de CR, levantou a possibilidade de que uma indução inicial de mtROS induzir mecanismos de defesa ao estresse culminando em diminuição secundária Níveis de mtROS, conforme mostrado experimentalmente recentemente de uma maneira resolvida no tempo (Zarse *et al.* 2012): Em estados de restrição de glicose devido a um defeito genético no receptor de insulina/IGF-1 DAF-2, uma diminuição global de níveis de mtROS no estado estacionário foram encontrados. No entanto, ao analisar um interrupção aguda da mesma via genética, um aumento transitório de Observou-se que o mtROS induziu secundariamente os mecanismos de defesa, reduzindo finalmente os níveis de ROS no estado estacionário (Figura 2A). Bloqueando o sinal ROS inicial consequentemente anulou a indução de defesa ao estresse, bem como a redução do estado estacionário dos níveis de ROS (Figura 2B). Isso indica que o sinal ROS mitohormético é tipicamente transitório e é reduzido ou mesmo abolido no estado estacionário devido a uma regulação positiva adaptativa de enzimas antioxidantes e, mais globalmente, à defesa contra o estresse. em outro Em outras palavras, os níveis de ROS aumentados transitoriamente atuam para induzir uma reação semelhante à vacinação. resposta dentro da célula individual para levar a níveis reduzidos de ROS e melhor defesa contra o estresse no estado estacionário (Figura 3).

Esta diminuição subseqüente em ROS devido a um aumento adaptativo de Os mecanismos de desintoxicação têm sido muitas vezes mal interpretados como sendo o resultado primário da RC, o que, conforme descrito acima, não é o caso. Em vez disso, uma clara foi descrita uma relação causal entre a formação de ROS primariamente aumentada e a ativação do mecanismo de defesa de ROS em condições de RC (Agarwal *et al.* 2005), que manifesta a hipótese de que CR é um gatilho essencial de mecanismos mitohorméticos como mostrado a seguir (Schulz *et al.* 2007). Além disso, as concentrações de carbonila refletindo a proteína oxidativa Verificou-se que o dano aumentava nos cérebros de camundongos logo após o início da RC, enquanto as concentrações no estado estacionário eram significativamente menores do que os do grupo de controle (Dubey *et al.* 1996). Além disso, níveis de F2-isoprostano, refletindo lipídios oxidados, foi encontrado diminuído em mulher obesa sob restrição calórica modesta após 5 dias de intervenção (Buchowski *et al.* 2012). De acordo com isso, os mecanismos de resposta adaptativa parecem ser provavelmente a razão para os efeitos benéficos iniciados por CR, que também é apoiado por pesquisas mais recentes (Schulz *et al.* 2007, Sharma *et ai.* 2010, Zuin *et al.* 2010, Rattan e Demirovic 2010, Mesquita *e outros* 2010), também de maneira resolvida no tempo (Zarse *et al.* 2012). Em roedores que são expostos a CR, por exemplo, uma indução de defesa antioxidante capacidades tem sido frequentemente demonstrada (Koizumi *et al.* 1987, Semsei *et al.* 1989, Rao *et ai.* 1990, Pieri *et ai.* 1992, Youngman *et ai.* 1992, Xia *et al.* 1995, Masoro 1998, Barros *et al.* 2004, Mahlke *et al.* 2011, Qiu *et al.* 2010, Rippe *et ai.* 2010, Sreekumar *et al.* 2002). Além disso, a restrição de glicose na levedura não só promove a longevidade, mas também diminui os níveis de ROS embora a respiração tenha aumentado (Barros *et al.* 2004). Em conflito com
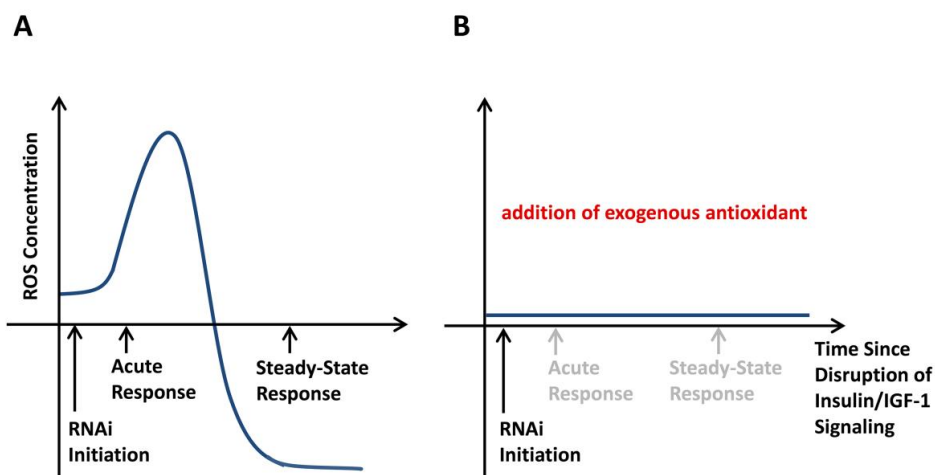
FIGURA 2. A sinalização de ROS que promove o tempo de vida pode ocorrer transitoriamente e, portanto, requer quantificação resolvida no tempo. A) Disrupção do receptor de insulina/IGF-1, denominado DAF-2, em *C. elegans* prolonga a vida útil. O mutante constitutivo *daf-2* exibe níveis reduzidos de ROS. Isso levou à conclusão de que o comprometimento do DAF-2 causa principalmente níveis reduzidos de ROS. No entanto, como recentemente publicado (Zarse *et al.* 2012), o oposto é o caso: ao estudar os efeitos agudos de um knockdown de *daf 2* mediado por RNAi , foi observado um aumento transitório na produção de ROS ("resposta aguda"). Como mostrado em Segundo a publicação (Zarse *et al.* 2012), esse sinal de ROS induz vários mecanismos de defesa de ROS endógenos que, por fim, reduzem os níveis de ROS. Isso leva a uma redução persistente dos níveis de ROS em *daf-2* Vermes tratados com RNAi no estado estacionário. Isso também exemplifica que quantificar ROS em um ponto de tempo inadequado pode levar a resultados opostos: ROS determinado durante a resposta aguda contra RNAi indicaria níveis *aumentados ,* enquanto o ROS determinado três dias depois, durante o estado estacionário, indicar níveis *reduzidos .* B) Antioxidantes adicionados exogenamente previnem a indução aguda de um sinal ROS (Zarse *et al.* 2012). A falta deste sinal ROS leva a uma completa falta do sinal adaptativo original. resposta mostrada no painel A. Isso causa níveis mais altos de ROS em estado estacionário do que na ausência de antioxidantes exógenos, que só podem ser explicados na estrutura da mitohormese, enquanto o linear dose-resposta consideraria esse fenômeno como paradoxal.

Após essas descobertas, estudos subsequentes usando os mesmos modelos e intervenções relataram um aumento na produção de ROS em paralelo com respiração melhorada e atividade enzimática antioxidante elevada (Schulz *et al.* 2007, Sharma *et al.* 2010, Zuin *et al.* 2010, Agarwal *et al.* 2005, Kharade *e outros* 2005, Piper *e outros.* 2006). Isso sugere uma relação entre aumento da respiração, geração de ROS e regulação positiva de ROS mecanismos de defesa, que no final medeiam a longevidade. Além disso, mutações que prolongam a vida útil em *C. elegans* são comumente associadas a aumento da resistência ao estresse e muitas vezes também com aumento da atividade metabólica (Lithgow *et al.* 1995, Vanfleteren e De Vreese 1995, Honda e Honda 1999, Murphy *e outros* 2003, Houthoofd *e outros* 2005, Dong *e outros* 2007).

Como mencionado anteriormente, CR é capaz de retardar o início de uma ampla gama doenças relacionadas à idade, como câncer, DM tipo 2, nefropatia, catarata, hiperlipidemia e hipertensão (Fishbein 1991, Weindruch e Wallford 1988). Portanto, parece possível que o prolongamento da vida útil O efeito da RC está ligado à promoção da expectativa de vida média devido à prevenção de
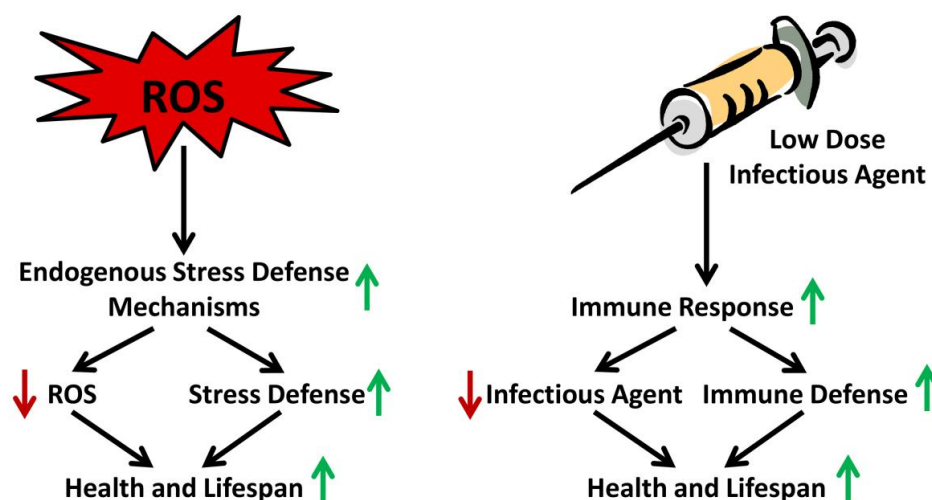
FIGURA 3. Os níveis de ROS temporariamente aumentados causam uma resposta adaptativa semelhante à vacinação que promove a capacidade de defesa de ROS endógena. A figura exemplifica a resposta de estresse do organismo à exposição a ROS de baixo nível e/ou curto prazo em comparação com o processo de vacinação de longa duração, em que micróbios inativos ou prejudicados exercem uma resposta imune do organismo levando a uma capacidade de defesa duradoura contra futuras infecções .

doenças potencialmente fatais que reduzem a longevidade. No entanto, foram observados efeitos adicionais de CR em processos moleculares que melhoram as funções celulares e, portanto, melhoram o tempo de saúde *per se* , por exemplo, a ativação abaixo mencionada do Fator 2 Relacionado a NF-E2 (NRF2) (Koizumi *et al.* 1987, Semsei *et al.* 1989, Rao *et al.* 1990, Pieri *et al.* 1992, Youngman *et al.* 1992, Xia *et al.* 1995, Masoro 1998, Barros *et al.* 2004, Mahlke *et al.* 2011, Qiu *et al.* 2010, Rippe *et al.* 2010, Sreekumar *et al.* 2002, Bispo e Guarente 2007). Outro papel crucial na RC e no envelhecimento é atribuído às sirtuínas, uma família conservada de desacetilases dependentes de NAD+, conforme revisado em outro lugar (Baur e Sinclair 2006, Canto e Auwerx 2009) (consulte também o capítulo "Sinalização de Sirtuína").

Um fator importante em relação aos efeitos do CR também pode ser a tioredoxina, já que se mostrou essencial para a extensão da vida em *C. elegans* sob privação alimentar e nocautes de *eat-2,* um substituto genético do CR nematodal (Fierro-Gonzalez *et al.* 2011). A tiorredoxina oxidoredutase não está apenas envolvida na resposta antioxidante e na regulação redox, mas também atua como doadora de elétrons para enzimas metabólicas e previne a agregação de proteínas citosólicas na célula (Lillig e Holmgren 2007, Berndt et al. 2008) . A expressão gênica da tioredoxina é aumentada através da ligação do NRF2 nos elementos responsivos aos antioxidantes (AREs) e o NRF2 mostra-se ativado por ROS (Kim *et al.* 2001, Papaiahgari *et al.* 2006).

A ativação do fator de transcrição NRF2 do zip de leucina por família é de fato uma via crucial para mediar a mitohormese. NRF2

liga-se ao DNA por meio de AREs, que coordenam uma resposta de estresse às ROS, aumentando a expressão de proteínas antioxidantes e enzimas de desintoxicação de fase I e II (Rushmore et al. *1991).* Sob condições não estressadas, o NRF2 é sequestrado no citoplasma por seu repressor específico Kelch-like ECH-Associated Protein 1 (KEAP1), uma proteína de ligação à actina, que também tem como alvo o NRF2 para degradação proteassômica (Itoh et al. 1999) . KEAP-1 possui resíduos de cisteína sensíveis a redox, com os quais detecta oxidantes e eletrófilos, levando à anulação do complexo NRF2/KEAP1 (Zhang 2006, Itoh *et al.* 2004). O NRF2 então se transloca para o núcleo, onde executa suas funções reguladoras da transcrição (Jaiswal 2004) (Figura 4). Embora o ortólogo funcional putativo de KEAP1 em *C.* elegans, XREB (Hasegawa e Miwa 2010), não tenha sido examinado mais profundamente até agora, o ortólogo NRF2 do verme SKN-1 responde de forma semelhante ao estresse oxidativo regulando positivamente os genes antioxidantes e de fase II que no end promove resistência ao estresse e extensão da vida útil (An e Blackwell 2003, Bishop e Guarente 2007, Tullet *et al.* 2008), como é mostrado para várias outras espécies (Sykiotis e Bohmann 2008, Motohashi e Yamamoto 2004, Leiser e Miller 2010, Lewis *e outros* 2010).

Outros fatores de transcrição que são essenciais para a extensão da vida útil devido a várias intervenções são membros dos fatores de transcrição Forkhead (FOX), bem como o fator de choque térmico 1 (HSF-1). Os FOXOs, por exemplo, ativam vários genes-alvo envolvidos na resposta ao estresse celular e foi demonstrado que a regulação positiva mitohormética de superóxido dismutase e catalase após o estresse oxidativo é dependente de FOXO (Kops et al. 2002, Nemoto e Finkel 2002, *Brunet* et *al .* 2004), enquanto os FOXAs são importantes mediadores do desenvolvimento e facilitam a resposta ao CR (Friedman e Kaestner 2006, Panowski *et al.* 2007). HSF-1 regula a transcrição de genes de choque térmico que codificam proteínas (HSPs) em resposta ao calor e outros estresses, que estão ligados à proteção contra doenças e aumento da expectativa de vida em organismos modelo (Akerfelt et al. 2010, Anckar e Sistonen 2011) . HSPs também estão ligados a respostas horméticas (Cypser e Johnson 2002). Outros mecanismos especificamente relacionados aos estressores descritos nos capítulos abaixo serão mencionados na posição apropriada nesta revisão (Figura 4).

4. REDUÇÃO DE MACRONUTRIENTES ESPECÍFICOS

Os macronutrientes são carboidratos, proteínas e gorduras (triacilglicerídeos), que consistem em alguns monossacarídeos diferentes (incluindo a glicose), aminoácidos e ácidos graxos, respectivamente. O metabolismo desses macronutrientes fornece a maior parte da energia na forma de ATP exigida por um organismo. A geração de ATP a partir de ácidos graxos e da maioria dos aminoácidos depende do OxPhos mitocondrial e, portanto, da presença e consumo de oxigênio. No entanto, apenas a glicose pode ser metabolizada para gerar ATP independentemente da mitocôndria e do oxigênio, po
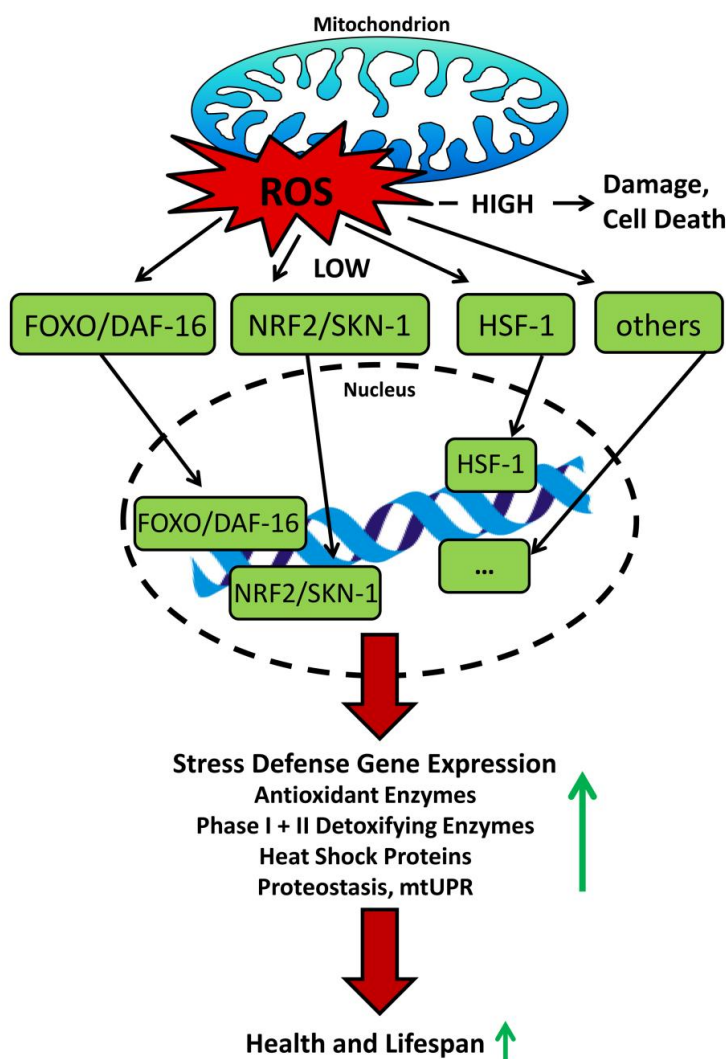
FIGURA 4. Visão geral de como as ROS influenciam transcricionalmente a resistência ao estresse e o tempo de vida. Níveis altos causam danos resultando na morte da célula e, eventualmente, do organismo correspondente, enquanto níveis baixos são capazes de ativar fatores de transcrição que medeiam a resposta adaptativa ao estresse, culminando no aumento da expectativa de vida.

aumentando a produção de ROS. No entanto, a geração de ATP via OxPhos é consideravelmente mais eficiente do que a produção anaeróbica de ATP a partir de glicose ou aminoácidos específicos: um mol de glicose metabolizado via OxPhos mitocondrial fornece 30 moles de ATP, em comparação com 4 moles de ATP devido exclusivamente à degradação glicolítica. Isso implica que a restrição de glicose pode induzir OxPhos e o metabolismo mitocondrial de forma mais eficiente do que a restrição global da absorção de calorias.

Por um lado, apenas alguns estudos investigaram se é possível imitar o efeito mediado por RC no tempo de vida reduzindo apenas macronutrientes selecionados, de modo que as evidências disponíveis são limitadas. No outro
Por outro lado, alguns estudos apontam que pode não ser a quantidade de calorias afetando o tempo de saúde, mas sim a redução de nutrientes específicos, como revisado em outro lugar (Fanson *et al.* 2009, Mair *et al.* 2005, Piper *et al.* 2005a).

Faltam estudos de restrição de gordura em invertebrados, enquanto uma restrição de lipídios sem CR geral em camundongos não afeta sua expectativa de vida (Iwasaki *et al.* 1988). Alimentando camundongos com uma dieta pobre em carboidratos e rica em gorduras reduziu ligeiramente a expectativa de vida, pelo menos em comparação com uma dieta rica em carboidratos/baixo teor de gordura (Keipert *et al.* 2011). No entanto, é provável que a restrição de gordura tenha menos potencial para retardar o aparecimento de distúrbios metabólicos do que a restrição de carboidratos (Ryan *et al.* 2007, Volek *et al.* 2009).

Em camundongos, foi demonstrado que um teor reduzido de proteína nutricional extensão da vida útil (Stoltzner 1977, Leto *et al.* 1976, Fernandes *et al.* 1976) como foi demonstrado para restrição de caseína em *Drosophila* (Min e Tatar 2006).
Estudos que examinaram a restrição do aminoácido essencial e do precursor da glutationa, metionina, descobriram que isso não apenas aumenta a expectativa de vida. Aumento da biogênese e função mitocondrial, gasto de energia, resistência ao estresse, capacidade aeróbica, sensibilidade à insulina, glutationa (GSH) e expressão de glutationa-S-transferase (GST), bem como uma diminuição do estresse oxidativo e dano celular devido a mudanças adaptativas em metabolismo de metionina e GSH também foram observados (Zimmerman *et al.* 2003, Miller *et al.* 2005, Perrone *et al.* 2010, Richie *et al.* 1994, Malloy *et al.* 2006, Sanz *et al.* 2006, Perrone *et al.* 2012, Tsai *et al.* 2010, Caro *et al.* 2008). Curiosamente, o co-tratamento com um antioxidante, N-acetilcisteína, bloqueia alguns dos efeitos de promoção da saúde da restrição de metionina, acentuando um papel crítico para ROS com processos de adaptação mitohormética es a este respeito (Elshorbagy *et al.* 2012, Sanchez-Roman *et al.* 2012).

Como mencionado acima, a glicose (além de alguns aminoácidos) é o único macronutriente que pode ser metabolizado e gerar ATP sem produzir ROS. Em apoio ao conceito de mitohormese, está documentado que a restrição de glicose inicia a promoção da saúde e prolonga a vida efeitos em roedores e vários organismos inferiores, por exemplo, em *Drosophila* (Mair *et al.* 2005) e levedura (Lin *et al.* 2002). Neste último, estudos mostraram que a extensão do tempo de vida depende da respiração melhorada e da ativação da sirtuína, o que ainda é uma questão de debate acalorado (Lin *et al.* 2000, Kaeberlein *e outros* 2004, Agarwal *et al.* 2005, Guarente e Picard 2005, Smith *et al.* 2007, Roux *et al.* 2009). No entanto, também as vias independentes da sirtuína têm discutido (Barros *et al.* 2004, Roux *et al.* 2009).

Para atingir a depleção especificamente do metabolismo da glicose em células eucarióticas organismos modelo, como roedores ou *C. elegans* e, portanto, para imitar uma dieta cetogênica (ou seja, um teor de carboidratos muito baixo) e recapitular meta

características bólicas de CR em roedores, o inibidor glicolítico 2-desoxi-glicose (DOG) é frequentemente usado (Wick *et al.* 1957, Garriga-Canut *et al.* 2006, Lane *et al.* 1998, Ingram *et al.* 2004). DOG foi encontrado para prolongar o tempo de vida em *C. elegans* (Schulz *et al.* 2007), considerando que, e inesperadamente, o aumento da mortalidade em ratos foi relatado após a ingestão crônica de DOG (Minor *et al.* 2010). Deve-se notar que o mecanismo de transporte para lactato e alanina pode explicar resultados diferenciais de privação de glicose em metazoários e roedores, que, no entanto, ainda precisam ser avaliados.

Semelhante ao relatado em levedura para restrição de glicose baseada em mídia (Lin *et al.* 2002), DOG não apenas estende a vida útil em *C. elegans,* mas também aumenta a respiração. No entanto, e ao contrário de *S. cerevisiae,* em *C. elegans* o efeito parece ser independente das sirtuínas. Os autores sugeriram que os mecanismos subjacentes que levam ao aumento da expectativa de vida dependem da quinase dependente de AMP (AMPK). A AMPK atua como um regulador-chave altamente conservado do metabolismo energético dentro de uma célula, uma vez que ortólogos funcionalmente semelhantes foram encontrados em espécies inferiores, como moscas e vermes (Hardie et al. 2006, Apfeld et al. 2004, *Greer* et *al . 2007a ,* Pan e Hardie 2002). A AMPK é ativada pelo estresse metabólico como a falta de energia celular, resultando na regulação positiva de processos que produzem energia, como a biogênese mitocondrial. Isso leva a uma compensação do déficit de energia e provavelmente a efeitos adicionais de promoção da saúde (Hardie *et al.* 2006).

Outra abordagem para reduzir o conteúdo de glicose dentro da célula é o comprometimento dos transportadores de glicose GLUT-4. Camundongos com interrupção de GLUT-4 no tecido muscular e adiposo apresentam hiperglicemia em jejum, intolerância à glicose, aumento da renovação e utilização de ácidos graxos. No entanto, o tempo de vida não foi afetado (Kotani *et al.* 2004). Surpreendentemente, a superexpressão de GLUT-4 levando a um aumento da glicose celular também não afeta a expectativa de vida, enquanto a abundância aumentada de glicose diminuiu significativamente a expectativa de vida em *C. elegans* (McCarter *et al.* 2007, Lee *et al.* 2009b, Schlotterer *et al.* 2009, Schulz *et al.* 2007).

Em humanos, várias abordagens de macronutrientes variados na dieta foram estabelecidas, especialmente para perder peso em estados de obesidade. Nesse sentido, dietas com baixo teor de gordura/alto teor de carboidratos parecem ser tão eficientes quanto dietas com baixo teor de carboidratos/alto teor de proteínas. Meta-análises mostraram que a redução de carboidratos pode reduzir adicionalmente o risco de doenças cardiovasculares (Nordmann *et al.* 2006, Hession *et al.* 2009, Volek *et al.* 2009, Wang *et al.* 2002). Além disso, foi relatada a redução de vários marcadores de inflamação em homens e mulheres com sobrepeso e com dislipidemia aterogênica (Forsythe *et al.* 2008). Também foi demonstrado que uma dieta cetogênica foi capaz de reduzir os níveis de glicose no sangue em pacientes diabéticos obesos de forma mais eficaz do que a RC geral (Hussain *et al.* 2012). Em contraste, um estudo sueco em mais de 43.000 mulheres de meia-idade encontrou um aumento significativo de doenças cardiovasculares após uma dieta cetogênica (Lagiou *et al.* 2012). Os autores sugerem

sugeriram que a fonte de proteína pode desempenhar um papel importante e contribuir para este resultado inesperado. Curiosamente, foi demonstrado que um a ingestão de baixo teor de carboidratos/alto teor de gordura a curto prazo pode aumentar pós-prandial glicose plasmática, sugerindo uma diminuição na secreção de insulina de primeira fase após a dieta começou. No entanto, outros estudos detectam níveis plasmáticos de glicose diminuídos a longo prazo, o que pode ser devido a mecanismos adaptativos (Nobels *et al.* 1989, Boden *et al.* 2005).

5. MIMÉTICOS DE RESTRIÇÃO DE CALORIAS (CRM)

CRMs são definidos como compostos farmacêuticos ou de ocorrência natural que podem imitar o estado metabólico de CR. Idealmente, esses compostos permitiriam que os organismos comessem normalmente, ou seja, *ad libitum,* enquanto o estado metabólico refletiria a absorção calórica reduzida. O composto mais bem estudado a esse respeito, o DOG, foi apresentado acima. No entanto, devido ao aumento da mortalidade em ratos após a ingestão crônica de DOG (Minor *et al.* 2010), entretanto, este composto parece de utilidade questionável. Embora esteja fora do escopo imediato desta revisão, deve-se notar que DOG, assim como CR, têm demonstrado repetidamente exerce efeitos neuroprotetores notáveis, conforme revisado em outro lugar (Arumugam *et al.* 2006).

Descobriu-se que o resveratrol fitoquímico é mimético de RC, uma vez que potencialmente retarda o envelhecimento e certamente retarda as doenças relacionadas à idade ativando as sirtuínas e também as respostas mitohorméticas (Wood *et al.* 2004, Baur *et al.* 2006, Rubiolo *et ai.* 2008) também baseado em um conceito chamado xenohormesis (Howitz e Sinclair 2008). Isso possivelmente está ligado ao fato de que o resver atrol pode induzir a formação de mtROS (Zini *et al.* 1999). Curiosamente, a interrupção genética dos mecanismos celulares que visam a degradação dos xenobióticos demonstrou resultar na extensão da vida útil em várias espécies, sugerindo processos de resposta adaptativos (Curran e Ruvkun 2007, Smith *e outros* 2008, Melo e Ruvkun 2012).

Mais especificamente e focando exclusivamente na formação mtROS, um estudo recente em *C. elegans* descobriu que a inibição química do complexo I de a cadeia de transporte de elétrons mitocondrial (ETC) também imita CR incluindo aumento da atividade física e resistência ao estresse, bem como extensão vida útil. Curiosamente, foi demonstrado ainda que esses complexos I inibidores prolongam a vida útil independente de sirtuínas e AMPK, mas apenas precisam de um aumento transitório de ROS para ativar p38 MAP quinase e neuronal NRF2, sugerindo que o CR prolonga a vida útil induzindo a formação de ROS (Schmeisser *et al.* 2013b). Consistentemente, *C. elegans* com deficiência genética do complexo I, III e IV também são de longa duração (Dillin *et al.* 2002, Zuryn *et al.* 2010, Rea *et al.* 2007). Em camundongos, a inibição do complexo IV leva também à extensão da expectativa de vida, bem como à utilização elevada de gordura, aumento da sensibilidade à insulina e aumento da biogênese mitocondrial (Deepa et al. *2012).* Também, juglone, um conhecido gerador de ROS e herbicida, foi relatado para

aumentar a vida útil em baixas concentrações devido ao aumento do estresse oxidativo resposta (Heidler *et al.* 2010).

A este respeito, é interessante notar que um número significativo de compostos farmaceuticamente eficazes, incluindo fitoquímicos como resveratrol (Zini *et al.* 1999), sulforafano (Singh *et al.* 2005), niacina (Fukushima 2005) e berberina (Turner *et al.* 2008), bem como drogas antidiabéticas como metformina (El-Mir *et al.* 2000) e ativadores de PPARÿ tiazolidinedionas (Brunmair *et al.* 2004b, Nadanaciva *et al.* 2007), e por último, inibidores da HMG-CoA-sintase redutores do colesterol ("estatinas") (Nadanaciva *et al.* 2007) e fibratos ativadores de PPARÿ (Brunmair *et al. 2007).* 2004a, Nadanaciva *et al.* 2007), foram encontrados para inibir o complexo mitocondrial I da ETC. Como a inibição do complexo I gera um sinal ROS mitocondrial, esses achados independentes insinuam que esse grupo de compostos exerce efeitos pleitrópicos, porém compartilhando um denominador comum por atuarem como potenciais CRMs que, no entanto, carecem de mais investigação.

6. SINALIZAÇÃO DE INSULINA/IGF-1 PREJUDICADA (IIS)

A insulina de mamíferos e o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina 1) são hormônios peptídicos produzidos nas células beta do pâncreas e do fígado, respectivamente. A insulina é um regulador chave do metabolismo da glicose, especialmente envolvidos na regulação da captação celular de glicose, metabolismo de gordura e absorção de alimentos. O IGF-1 é produzido após o hormônio do crescimento (GH, também conhecido como somatotropina) estimulação mediada no fígado, e medeia infância crescimento e efeitos anabólicos em adultos. Além disso, a maior parte do contato direto efeitos mediados por receptores de GH, ou seja, efeitos independentes de IGF-1, contra-atacam a ação da insulina. Insulina, IGF-1 e GH ligam-se a diferentes receptores específicos para afetar as funções celulares. Com uma afinidade significativamente menor, a insulina pode ativar o receptor IFG-1 e *vice-versa.*

Camundongos com comprometimento da função e sinalização de GH ou IGF-1 mostram nanismo e tempo de vida prolongado, lembrando um pouco as condições CR (Quarrie e Riabowol 2004, Brown-Borg *et al.* 1996). Aumentar artificialmente os níveis de GH anula a extensão da vida útil e leva a um corpo elevado. tamanho (Pendergrass *et al.* 1993, Steger *et al.* 1993). Além disso, o comprometimento do receptor neuronal de IGF-1 ou a interrupção global heterozigótica deste receptor aumenta o tempo de vida murino e pode ser responsável pela prevenção de neurodegeneração e proteotoxicidade (Holzenberger *et al.* 2003, Kappeler *et al.* 2008). Por outro lado, a exposição prolongada ao IGF-1 leva a diminuição da função mitocondrial e viabilidade celular em fibroblastos humanos (Bitto *et al.* 2010).

O comprometimento do receptor de insulina em humanos está ligado à insulina resistência, um estado que é definido como uma redução inadequada da resposta intracelular ao estímulo extracelular da insulina (Kahn 1994). Um principal função da ativação do receptor de insulina devido à

a insulina é a translocação do transportador de glicose GLUT-4 e, portanto, a captação de glicose na célula. Assim, o resultado da resistência à insulina é disponibilidade reduzida de glicose dentro da célula, que está associada ao DM tipo 2 (Biddinger e Kahn 2006). Esta doença está relacionada com a diminuição vida útil também devido a uma série de complicações secundárias, incluindo doenças cardiovasculares e aumento da incidência de cânceres (Kannel e McGee 1979, Franco *et al.* 2007, Coughlin *e outros.* 2004).

Uma vez que em camundongos uma interrupção global do nocaute do receptor de insulina leva à letalidade embrionária, camundongos knock-out específicos para músculos foram estabelecidos para estudar o papel da sinalização do receptor de insulina. Vale ressaltar que o tecido muscular é o tecido mais relevante no que diz respeito ao metabolismo da glicose. Curiosamente, esses camundongos apresentaram massa gorda elevada, triacilglicerídeos séricos e ácidos graxos livres, mas nenhum deles apresentou hiperglicemia. nem o desenvolvimento de diabetes (Brüning *et al.* 1998). Além disso, eles exibiram captação de glicose aumentada nas células musculares em resposta ao exercício, como os camundongos selvagens (Wojtaszewski *et al.* 1999). Dados de vida útil em esses camundongos não estão disponíveis, mas camundongos com tecido adiposo específico nocaute têm uma vida útil média e máxima aumentada (Blüher *et al.* 2003). Além disso, camundongos com nocaute global no receptor de insulina substrato 1 (IRS-1) demonstram maior resistência a várias patologias relacionadas à idade e têm vida longa, assim como camundongos com nocaute neuronal de IRS-2 e nocautes globais heterozigotos de IRS-2 (Selman *et al.* 2008, página *e outros* 2013, Taguchi *et al.* 2007). Além disso, há indícios de que mutações no receptor de insulina também podem estar associadas à longevidade em humanos (van Heemst *et al.* 2005, Pawlikowska *et al.* 2009).

Além dos mamíferos, invertebrados como C. *elegans* e *Drosophila* não possuem receptores distintos para IGF-1 e insulina, mas compartilham um receptor comum. A sinalização prejudicada de insulina/IGF-1 (mas não sua interrupção completa) em invertebrados aumenta consideravelmente a expectativa de vida (Kimura *et al.* 1997, Clancy *e cols.* 2001, Tártaro *et al.* 2001).

C. elegans que carregam uma mutação dentro daf-2, o verme ortólogo de o receptor de insulina/IGF-1, têm uma vida útil duas vezes maior do que na natureza tipo vermes (Kenyon *et al.* 1993). Estudos recentes mostraram que a produção de energia mitocondrial é alterada pelo comprometimento do DAF-2. Tal os mutantes não exibiram a diminuição típica dependente da idade na proteína da mitocôndria e na competência bioenergética, mas uma maior potencial e um aumento de ROS, que curiosamente não está associado com mais, mas menos dano ao DNA e proteína mitocondrial (Brys *et al.* 2010, Zarse *et al.* 2012). A inibição do IIS leva à extensão da vida útil devido a alterações na expressão gênica mediadas pela transcrição FOXO fator DAF-16 (Kenyon 2010). Redução de IIS seguida de tempo de vida extensão e promoção da resistência ao estresse no verme não só requer DAF-16, ativa também SKN-1 em paralelo, o que facilita o resposta adaptativa benéfica acima mencionada (Tullet *et al.* 2008); o

o mesmo é verdadeiro para HSF-1 (Kenyon 2005, Chiang *et al.* 2012). Além disso, o catabolismo de L-prolina mitocondrial desempenha um papel importante a esse respeito, uma vez que é regulado positivamente pela sinalização DAF-2 prejudicada, que leva a um aumento transitório na produção de ROS mediando processos de resposta adaptativa para prolongar a vida útil, provando a ligação entre IIS prejudicada e mito hormese (Zarse *et al.* 2012).

Assumindo que o comprometimento do receptor de insulina/IGF-1 reduz a captação de glicose, pode-se esperar que os mesmos mecanismos de extensão da vida útil atuem aqui, pois ocorrem em relação à restrição de glicose ou CR geral (ver acima). De fato, existem vários estudos propondo processos e caminhos compartilhados envolvidos em ambas as intervenções (Yechoor *et al.* 2004, Brooks *et al.* 2007, Katic *et al.* 2007, Russell e Kahn 2007, Westbrook *et al.* 2009, Zarse *et al.* 2012), enquanto outros propõem mecanismos independentes (Greer *et al.* 2007a, Lakowski e Hekimi 1998, Bartke *et al.* 2007, Houthoofd *et al.* 2003, Min *et al.* 2008, Bonkowski *et al.* 2009, Brown-Borg *et al.* 2002, Clancy *e outros* 2002).

7. SINALIZAÇÃO DE QUINASE DEPENDENTE DE AMP (AMPK)

A AMPK atua como um sensor de nutrientes disponíveis e, portanto, de energia que é regulada pela relação celular AMP/ATP e quinases upstream (Hardie *et al.* 2003). Sempre que ocorre um déficit de energia e simultaneamente a relação AMP/ATP aumenta, a AMPK ativa os processos catabólicos e reprime os processos anabólicos. Em outras palavras, sendo ativado pelo estresse que inibe a geração de ATP ou aumenta o consumo de ATP, como falta de glicose ou contração muscular, a AMPK inibe as vias de consumo de energia e induz processos de geração de ATP (Hardie et al. 2003, Salt et al . 1998 , Winder e Hardie 1996).

A AMPK existe como um complexo heterotrimérico que consiste em uma subunidade catalítica ÿ e as subunidades ÿ e ÿ reguladoras (Kemp *et al.* 2003). A ativação da AMPK requer eventos de fosforilação específicos por quinases a montante, como a proteína serina/treonina quinase LKB1 dentro do domínio catalítico da subunidade ÿ (Woods *et al.* 2003). Amplamente expressa, a AMPK regula a absorção de alimentos em resposta a sinais de nutrientes e hormônios (Minokoshi *et al.* 2004) e é um importante iniciador da biogênese mitocondrial (Zong *et al.* 2002, Winder *et al.* 2000), absorção de glicose e ácidos graxos (Barnes *e outros* 2002, Habets *et al.* 2009), bem como ÿ-oxidação (Merrill *et al.* 1997). Em *C. elegans,* a superexpressão de AMPK prolonga o tempo de vida e é necessária para a extensão do tempo de vida devido ao comprometimento da sinalização de insulina/IGF-1 (Apfeld *et al.* 2004). No entanto, o papel da AMPK na RC é menos claramente estabelecido. A quinase parece ser necessária para mediar a extensão da expectativa de vida devido à RC quando a limitação alimentar começa na meia-idade, empregando uma via que requer DAF-16/FOXO (Greer *et al.* 2007a). A ativação direta do FOXO pela AMPK também foi descrita em mamíferos (Greer *et al.*

2007b), ligando-o à resposta ao estresse oxidativo e, portanto, potencialmente mitohormesis.

Assim, a AMPK é ativada por DOG e envolvida na indução do metabolismo mitocondrial e, portanto, a resposta mitohormética (Schulz *et al.* 2007). Outro exemplo de uma substância ativadora de AMPK é a metformina, um medicamento antidiabético e inibidor da mitocondrial complexo I (El-Mir *et al.* 2000), que foi encontrado para prolongar a vida útil devido à ativação de AMPK em *C. elegans* e camundongos (Onken e Driscoll 2010, Anisimov *et ai.* 2008). Além disso, a metformina demonstrou promover processos adaptativos, que também estão envolvidos na RC e na resposta ao estresse oxidativo como a ativação de NRF2/SKN-1, culminando no aumento da expectativa de vida (Onken e Driscoll 2010). Conforme descrito anteriormente, o resver atrol mimético CR retarda o envelhecimento e retarda as doenças relacionadas à idade ativando, além das sir tuínas, também a AMPK, novamente ligando-a às respostas mitohorméticas (Zini et *al.* 1999, Baur *et ai.* 2006). Foi relatado que muitos ativadores de AMPK, incluindo resveratrol e metformina, agem inibindo mitocondrial (Hawley *et al.* 2010). Como consequência da função mitocondrial prejudicada, a relação AMP/ATP aumenta, levando à ativação de AMPK seguida por aumento da biogênese mitocondrial, respiração, ÿ-oxidação, e finalmente aumentou a produção de ROS (Schulz *et al.* 2007, Hardie 2011). Além disso, foi proposto que os próprios ROS também são capazes de ativando AMPK (Zmijewski *et al.* 2010, Alexander *et al.* 2010) e devido a isso, agindo a montante e a jusante da AMPK, a resposta ao estresse pode ser ainda mais amplificado. Curiosamente, foi demonstrado que a hipóxia ativa AMPK não alterando a relação AMP/ATP, mas sim pelo aumento de ROS produção, uma vez que a ativação é inibida por antioxidantes (Emerling *et al.* 2009).

No entanto, descobertas recentes sugerem que a produção de ROS mitocondrial pode ser mais relevante do que a ativação da AMPK em relação à extensão da vida útil: consistente com a mutação *nuo-6* em *C. elegans* (Yang e Hekimi 2010), inibindo o complexo I da cadeia respiratória pela rotenona e outros produtos químicos gera um sinal ROS que prolonga a vida útil no ausência de AMPK, sirtuínas ou ambos (Schmeisser *et al.* 2013b). Isso indica que a formação de ROS sozinha, ou seja, na ausência de sensores de energia, é ainda capaz de promover a longevidade. Consistentemente, foi demonstrado que nema todes sem AMPK vivem menos e morrem prematuramente no estágio de dauer. uma vez que seus estoques de triglicerídeos estão esgotados (Narbonne e Roy 2009, Xie e Roy 2012). O estudo de Xie e colegas apontou uma papel importante para ROS na substituição de funções AMPK essenciais: Um aumento no peróxido de hidrogênio ativou o fator de transcrição hipóxia induzível fator 1 (HIF-1; veja também o capítulo “Hipóxia”), que é capaz de estimular as principais enzimas envolvidas na biossíntese de ácidos graxos, levando a um aumento da sobrevivência das larvas dauer (Xie e Roy 2012).

Portanto, a AMPK não apenas atua como reguladora do metabolismo, mas também pode desempenhar um papel importante na sinalização de ROS e nos processos de resposta adaptativa, o que destaca o caráter universal da mitohormese no metabolismo celular, enquanto os sinais de ROS ainda promovem a longevidade mesmo na ausência de AMPK.

8. SINALIZAÇÃO TOR

A chamada via "alvo da rapamicina" (TOR) é conhecida por ser outro importante regulador da expectativa de vida por meio da detecção de nutrientes e sinais ambientais (Pan *et al.* 2012). O TOR mamífero (mTOR) é uma proteína quinase serina/treonina e um membro da família de proteínas quinases relacionadas a fosfatidilinos itol 3-quinase, que consiste em dois complexos multiproteicos funcionais distintos conhecidos como complexo TOR 1 (TORC1) e TORC2 (Brunn *e outros* 1997). Cada complexo possui uma proteína acessória; para TORC1 é denominada proteína associada à regulação de mTOR (RAP TOR), para TORC2 companheira insensível à rapamicina de mTOR (RIC TOR) (Hara et *al.* 2002, Laplante e Sabatini 2012). O principal sensor de entradas celulares como nutrientes, hormônios, energia e estresse oxidativo é o TORC1, enquanto o TORC2 executa funções regulatórias relacionadas à sobrevivência celular e à polaridade do citoesqueleto (Laplante e Sabatini 2012). Foi demonstrado que a sinalização TOR é regulada pela AMPK, sugerindo que ambas as vias de detecção de nutrientes são reguladores chave do metabolismo mitocondrial (Gwinn *et al.* 2008).

O comprometimento da via TOR mostrou prolongar a vida útil em vários organismos (Kaeberlein *et al.* 2005, Powers *et al.* 2006, Jia *et al.* 2004, Kapahi *et al.* 2004). O fármaco imunossupressor e antifúngico rapamicina atua como inibidor da via TOR, pois inibe TORC1 e é conhecido por prolongar a vida média e máxima de *C. elegans* e camundongos (Harrison *et al.* 2009, Robida-Stubbs *et al.* 2012). Notavelmente, a rapamicina não apenas prolonga a expectativa de vida, mas também induz resistência à insulina e metabolismo prejudicado da glicose (Lamming *et al.* 2012), novamente consistente com a privação de energia celular e subsequente indução de mitohormese. Da mesma forma, a sinalização mTOR foi associada ao metabolismo oxidativo de nutrientes em roedores (Sengupta *et al.* 2010).

Consistente com isso, a extensão da vida útil em leveduras devido à sinalização de TOR prejudicada é promovida pela indução da expressão de proteínas dos complexos respiratórios, atividade ETC mitocondrial e metabolismo mitocondrial geral (Pan e Shadel 2009, Powers et al. 2006, Bonawitz *et* al . 2007, Pan *et al.* 2011). De acordo com isso, a influência do TOR na biogênese e renovação mitocondrial também é encontrada em mamíferos de maneira fortemente dependente do tecido. Por exemplo, no tecido muscular do esqueleto murino e nas células, a rapamicina diminui a expressão de genes mitocondriais, resultando em diminuição do consumo de oxigênio (Cunningham *et al.* 2007), enquanto no tecido adiposo foram observados efeitos opostos.

A interrupção específica do adipócito do RAPTOR está ligada a taxas mais altas de desacoplamento mitocondrial, seguidas de maior gasto de energia, o que protege os camundongos de ganhar peso (Polak *et al.* 2008). Taxas de respiração mais altas e gasto de energia também estão ligados ao aumento da expressão de genes envolvidos em OxPhos e beta-oxidação, especialmente em camundongos mais velhos (Katic *et al.* 2007).

Existem várias famílias de proteínas como 4E-BP, ATG e S6K, que modulam a biogênese mitocondrial a jusante na via de sinalização TOR. Consistentemente, o regulador translacional 4E-BP mostrou ter forte influência na expressão dos genes OxPhos. Em *Drosophila,* CR altera os perfis de mRNA via TORC1 de maneira dependente de 4E-BP (Zid *et al.*
2009). Além disso, as proteínas de ação a jusante TOR não estão envolvidas apenas na biogênese mitocondrial, mas também na qualidade mitocondrial: ATG-5 medeia a degradação de mitocôndrias disfuncionais por autofagia (Twig et al. 2008), recentemente chamada de " *mitofagia* " (Pua e He 2009). Notavelmente, a autofagia também tem um papel importante em resposta ao estresse celular, incluindo fome e infecção por patógenos, bem como na regulação da vida útil mediada por IIS (Kroemer *et al.* 2010, Levine *et al.* 2011, Toth *et al.* 2008, Hansen *et al. al.* 2008).

Devido ao fato de que a sinalização TOR desempenha um papel crucial na biogênese mitocondrial e no turnover, ela está consequentemente envolvida na regulação dos níveis de mtROS. Por exemplo, mitocôndrias de camundongos de células musculares esqueléticas com deficiência de ATG-7 exibem produção aumentada de ROS (Wu *et al.* 2009b). Essa correlação negativa entre a sinalização de TOR e ROS também é observada em leveduras, onde o nocaute *de tor-1* e o tratamento com rapamicina causaram níveis aumentados de superóxido devido ao aumento da biogênese mitocondrial, surpreendentemente associado a menos dano oxidativo dentro da célula (Pan *et al.* 2011). Esta pesquisa manifesta que a estimulação de ROS devido a TOR também atua como estímulo mitohormético e que a mitohormese também é, a esse respeito, o principal mediador da extensão da vida útil (Pan 2011). A sinalização prejudicada de TOR através de TORC1 geneticamente inibido ou do uso de rapamicina também é conhecida por ativar SKN-1 e DAF-16 em *C. elegans,* mediando maior resistência ao estresse e longevidade (Robida-Stubbs *et al.* 2012).

Supõe-se que TOR seja outro mediador chave de CR, uma vez que foi demonstrado que leveduras e *Drosophila* carregando uma deleção no gene TOR não se beneficiam de CR em relação à extensão da vida útil (Kaeberlein *et al.* 2005, Kapahi *et al.* 2004). Para evidenciar essa hipótese e apontar se a via TOR está envolvida nos benefícios da RC, mais pesquisas são fortemente necessárias.

9. SINALIZAÇÃO DE SIRTUÍNA

As sirtuínas são desacetilases dependentes de NAD+ que catalisam a remoção de grupos acetil de resíduos de lisina de especificamente histonas e outros

proteínas. Eles modulam os mecanismos de proteção celular, como defesa contra o estresse oxidativo, reparo do DNA, dobramento de proteínas, utilização de energia e autofagia (Haigis e Sinclair 2010). O primeiro membro identificado desta família de proteínas foi nomeado *regulador silencioso de informação 2* (SIR2) (Sinclair *et al.* 1997, Kaeberlein *et al.* 1999), dando origem ao termo "sirtuínas". Até hoje, sete ortólogos de mamíferos foram encontrados, denominados SIRT1 a SIRT7 (Blander e Guarente 2004), enquanto SIRT1 e SIRT3 são os ortólogos mais próximos de SIR2 (Merksamer *et al.* 2013). As sirtuínas estão ligadas à longevidade, uma vez que a superexpressão demonstrou prolongar a vida útil em leveduras (Kaeberlein *et al.* 1999), bem como em vermes (Tissenbaum e Guarente 2001, Viswanathan e Guarente 2011, Mouchiroud *et al.* 2013, Ludewig *et al.* 2013, Schmeisser *et al.* 2013a) e moscas (Rogina e Helfand 2004, Bauer *et al.* 2009).
No entanto, outros não puderam confirmar os resultados em *C. elegans* e *Drosophila* (Burnett *et al.* 2011), enquanto um estudo encontrou superexpressão de sirtuína apenas no corpo adiposo relevante para a longevidade (Banerjee *et al.* 2012). Descobriu-se que as sirtuínas são necessárias para mediar a extensão da expectativa de vida devido à RC (Lin *et al.* 2000, Guarente e Picard 2005, Boily *et al.* 2008), enquanto outros não encontraram tal conexão (Kaeberlein *et al.* 2004, Smith *et al.* 2007, Schulz *et al.* 2007).
Além disso, uma publicação recente apontou um papel importante para p53 modulando SIRT1 durante CR, conforme revisado em outro lugar (Tucci 2012).

No entanto, o papel das sirtuínas no estresse oxidativo e nas respostas mitohorméticas também foi discutido implicitamente a esse respeito (Lin *et al.* 2000), apoiado pelas observações de que a superexpressão *de sir2* resgata o fenótipo de vida curta devido ao tratamento com peróxido de hidrogênio em leveduras (Oberdoerffer *et al.* 2008) e que o SIRT3 é necessário para mitigar o estresse oxidativo durante a RC (Someya *et al.* 2010, Qiu *et al.* 2010). Há evidências de que a SIRT1 de mamíferos está envolvida na mediação da resposta ao estresse oxidativo, uma vez que desacetila diretamente vários membros da FOX (Brunet *et al.* 2004, Motta *et al.* 2004, van der Horst *et al.* 2004). Na contração das células musculares, o SIRT1 medeia a proteção contra o estresse oxidativo por meio do aumento da expressão de SOD-2 (Pardo *et al.* 2011). Correspondentemente, SIRT2 ativa FOXO3a, que promove resistência ao peróxido de hidrogênio (Wang *et al.* 2007). Além disso, o SIRT1 também demonstrou ativar o receptor ativado por peroxissomo-proliferator (PPAR) gama co-ativador-1 alfa (PGC-1ÿ) (Rodgers *et al.* 2005), um coativador transcricional que promove a biogênese mitocondrial e a expressão de genes antioxidantes, incluindo calalase, SOD e glutationa peroxidase (St. Pierre *et al.* 2006).
Além disso, SIRT1 suprime a sintase de óxido nítrico induzível (iNOS) e, portanto, pode diminuir os níveis celulares de ROS (Lee *et al.* 2009a). A atividade catalítica da SOD-2 depende da SIRT3 mitocondrial, que também é capaz de aumentar a atividade da SOD-2 (Qiu *et al.* 2010).
Consequentemente, o comprometimento genético de SIRT3 em camundongos leva a níveis mais altos de ROS, instabilidade genômica e suscetibilidade ao câncer (Kim *et al.* 2010), estabelecendo SIRT3 como proteína anticancerígena ao melhorar o estresse

resposta, que também é apoiada por pesquisas mais recentes (Bell *et al.* 2011, Finley *et al.* 2011). Consistentemente, o SIRT6 demonstrou promover o reparo do DNA em resposta ao estresse oxidativo (Mao *et al.* 2011). O comprometimento genético de SIRT6 resulta em instabilidade genética e envelhecimento prematuro (Mostoslavsky *et al.* 2006), enquanto a superexpressão promove a extensão da expectativa de vida, pelo menos em camundongos machos (Kanfi *et al.* 2012). Finalmente, o SIRT7 também mede a resposta ao estresse oxidativo, uma vez que os cardiomiócitos de camundongos nocauteados para SIRT7 são mais sensíveis ao tratamento com peróxido de hidrogênio (Vakhrusheva *et al.* 2008, Calabrese *et al.* 2007).

Do ponto de vista tradicional, essas descobertas apóiam a noção de que as sirtuínas promovem a saúde e a expectativa de vida, pelo menos em partes, por meio do aumento da resistência a ROS (Webster *et al.* 2012) e, particularmente, processos de resposta mitohormética (Merksamer *et al.* 2013). Conforme descrito em mais detalhes em outro lugar (Merksamer *et al.* 2013), estressores fisiológicos, incluindo CR, podem diminuir a atividade de enzimas antioxidantes como SOD por processos de acetilação, resultando em hiperacetilação (Hirschey *et al.* 2010, Hirschey *et al.* 2011a, Hirschey *et al.* 2011b, Ozden *et al.* 2011). O aumento subsequente de ROS ativaria mecanismos de defesa contra o estresse oxidativo, resultando em níveis mais baixos de ROS no estado estacionário. Notavelmente, também foi demonstrado que tais estresses aumentam a expressão de SIRT3, sugerindo subsequente desacetilação de SOD e outras proteínas mitocondriais para neutralizar a geração de ROS cronicamente aumentada (Hirschey et al. *2010 ,* Merksamer *et al.* 2013).

Muito recentemente, surgiu um mecanismo alternativo que liga a sinalização da sirtuína à extensão da expectativa de vida mediada por ROS (Schmeisser *et al.* 2013a): as sirtuínas requerem NAD+ como cofator e, consequentemente, produzem nicotinamida. Este produto torna-se metilado em 1-metilnicotinamida, que serve como substrato para uma aldeído oxidase produzir peróxido de hidrogênio. Este último atua como um sinal ROS para executar os efeitos da sirtuína, uma vez que a interrupção da metilase ou da oxidase impede totalmente a extensão da vida útil mediada pela sirtuína (Schmeisser *et al.* 2013a), também implicando que os processos de desacetilação mediados pela sirtuína podem ser de relevância limitada sobre a regulação da vida útil.

10. HIPOXIA

A hipóxia é um estado ambiental caracterizado pela diminuição da disponibilidade ambiental de oxigênio, o que normalmente leva à redução das taxas de respiração mitocondrial e a uma variedade de alterações no nível molecular (Semenza 2012), incluindo principalmente o aumento da produção de mtROS (Kulisz et al. *2002) .* O principal regulador das alterações transcricionais mediadas pela hipóxia é o HIF-1, um fator de transcrição altamente conservado que promove a sobrevivência sob estresse hipóxico (Shen e Powell-Coffman 2003, Semenza 2012). Sob condições normais de oxigênio, a subunidade HIF 1ÿ de mamíferos é hidroxilada e direcionada para degradação proteassômica por

a proteína supressora de tumor von Hippel-Lindau (VHL) (Kim e Kaelin 2003). Essa via de sinalização parece ser altamente conservada, uma vez que os genes *hif-1* e *vhl-1 de* C. ele gans codificam homólogos da subunidade HIF-1ÿ e VHL (Shen *et al.* 2005). No entanto, foi demonstrado que a baixa atmosfera de oxigênio e diminuição da respiração é capaz de aumentar a expectativa de vida de *C. elegans* (Adachi *et al.* 1998), provavelmente via estabilização do HIF-1 (Lee *et al.* 2010, Mehta *et ai.* 2009, Zhang *et al.* 2009). Verificou-se que essa ativação da via de sinalização hipóxica promove a expectativa de vida independentemente de CR ou IIS prejudicado (Kaeberlein e Kapahi 2009, Mehta *et al.* 2009), pois é demonstraram que a RC devido à privação de bactérias e indução genética através da mutação em *eat-2* aumenta a expectativa de vida em nematóides nocaute *hif-1 ,* e o comprometimento do DAF-2 também é capaz de promover a longevidade nesses animais (Mehta *et al.* 2009). Notavelmente, foi relatado que a perda de HIF-1 também causa longevidade (Zhang *et al.* 2009, Chen *et al.* 2009). Em um estudo, O DAF-16 parece ser essencial para a extensão da vida útil, indicando um mecanismo semelhante à redução do IIS (Zhang *et al.* 2009), enquanto outros não encontraram tal conexão, possivelmente insinuando que o HIF-1 atua como um regulador negativo da longevidade em uma via a montante do retículo endoplasmático (ER) resposta ao estresse e a jusante da sinalização CR e TOR (Chen *et al.* 2009).

As influências inquestionáveis do HIF-1 no envelhecimento deram início a várias hipóteses concorrentes: Uma explicação poderia ser que o HIF-1 regula negativamente a atividade mitocondrial (Papandreou *et al.* 2006, Semenza 2011), já que isso é mostrado como uma extensão da vida útil através da derrubada mediada por RNAi de várias proteínas mitocondriais (Tormos e Chandel 2010, Rea *e outros* 2007, Dillin *et al.* 2002). Alternativamente, o HIF-1 poderia atuar em relação a resposta ao estresse, como NRF2 ou FOXO, especialmente porque foi demonstrado que HIF 1 e DAF-16 compartilham vários genes-alvo (McElwee *et al.* 2004). Em mamíferos, também há links para sinalização TOR e proteína desdobrada ER resposta (UPR) com sinalização mTOR sendo reduzida por hipóxia e A tradução do HIF-1 depende do TOR (Stein *et al.* 1998, Wouters e Koritzinsky 2008), enquanto tanto a hipóxia quanto o TOR são conhecidos por ativar UPR (Romero-Ramirez *et al.* 2004).

Curiosamente, as ROS derivadas de mitocôndrias durante a hipóxia levam à estabilização do HIF 1 em células cultivadas (Chandel *et al.* 1998), bem como à ativação de c-Jun N-terminal quinase 1 (JNK1), p53 e NF-ÿB (Chandel *et al.* 2000a, Chandel *et al.* 2000b). Além disso, em *C. elegans,* o knockdown de genes codificando componentes da cadeia respiratória e mutações em tais, como *clk-1* e *isp-1,* levam não apenas à diminuição das taxas de respiração, mas também a uma leve aumento na formação de ROS, que é responsável pela estabilização do HIF-1 e longevidade dos nematóides (Lee *et al.* 2010, Yang *et al.* 2009). Aumento dos níveis de ROS sob condições hipóxicas em *C. elegans* (Miller *et al.* 2011, Miller e Roth 2007), bem como em células cultivadas (Guzy e Schumacker 2006) ocorrem de maneira dependente do HIF-1. Um estudo recente em

C. elegans encontrou também um papel importante do DAF-16 a esse respeito, uma vez que é deslocalizado para o núcleo e necessário para prolongar a vida útil em condições hipóxicas (Leiser *et al.* 2013). No entanto, neste estudo, a extensão da vida útil não exigiu SIR-2.1, AAK-2, SKN-1 ou CEP-1, os vermes ortólogos das sirtuínas, AMPK, NRF2 e p53, respectivamente. Por outro lado, papéis para as sirtuínas na desacetilação do HIF-1, AAK-2 na adaptação à anóxia e atuação do CEP-1 a jusante do HIF-1 foram descritos anteriormente (Dioum et al. 2009, Zhong *et* al . 2010 , Lim *e outros* 2010, Leiser e Kaeberlein 2010, Larue e Padilla 2011, Sendoel *e outros* 2010). Como mencionado acima, um leve aumento no estresse oxidativo leva à estabilização do HIF-1, seguida por aumento da sobrevivência dos mutantes AAK-2/AMPK de *C. elegans* devido à ativação dependente do HIF-1 de genes envolvidos na biossíntese de ácidos graxos (Xie e Roy 2012). Esse ajuste metabólico apontou um papel importante para o HIF-1 e ROS na compensação das funções da AMPK.

No entanto, estudos que investigaram a influência da hipóxia no envelhecimento de mamíferos são raros. Isso não ocorre apenas porque os mecanismos de acordo com a hipóxia em mamíferos são muito mais complexos do que em organismos inferiores como *C. elegans,* mas também porque o HIF-1ÿ está envolvido no crescimento tumoral e no desenvolvimento do câncer, notadamente também alterando o metabolismo da glicose (Semenza 2012, Semenza *et al.* 1994). Descoberto por sua capacidade de aumentar a produção de eritropoetina, o HIF-1ÿ foi associado à síndrome do câncer hereditário VHL, uma doença heterozigótica caracterizada pelo desenvolvimento de vários tumores malignos nos rins, retina e sistema nervoso central com aumento do HIF-1ÿ sendo um preditor negativo em tumores metastáticos (Wang *et al.* 1995, Kaelin 2002, Semenza 2010).

No entanto, e até onde sabemos, a primeira evidência que liga o HIF 1 à longevidade e ao envelhecimento *per se* data apenas de 2009 (Mehta *et al.* 2009), portanto pesquisas futuras estabelecerão adequadamente o papel da disponibilidade de oxigênio no processo de envelhecimento e trarão mecanismos hipóxicos e conexões com outras vias para a luz.

11. ESTRESSE DE TEMPERATURA

Já em 1908 foi levantada a hipótese de que a temperatura do corpo pode estar ligada ou mesmo determinar a expectativa de vida (Loeb 1908). Alguns anos depois, a hipótese foi apoiada experimentalmente, mostrando que a redução da temperatura prolonga a vida útil da *Drosophila* pecilotérmica (Loeb e Northrop 1916). Subseqüentemente, os benefícios da exposição à temperatura baixa em relação à expectativa de vida foram demonstrados em outros organismos como *C. elegans* ou peixes (Klass 1977, Liu e Walford 1966) e notavelmente também em animais homeotérmicos (de sangue quente) como ratos e camundongos (Holloszy e Smith 1986, Conti *e outros* 2006). Por outro lado, o aumento da temperatura ambiente ou o estresse moderado por calor também estão ligados ao aumento da expectativa de vida em vários organismos (Shama *et al.* 1998, Wu *et al.* 2009a). Como mencionado acima, os HSPs são os principais reguladores da resposta ao estresse térmico em qua

organismos investigados variando de bactérias a mamíferos (Lindquist e Craig 1988, Fargnoli *et al.* 1990, Udelsman *et al.* 1993, Lithgow *et al.* 1995, Rea *et al.* 2005). As HSPs consistem em um grande número de proteínas, sendo frequentemente classificadas de acordo com seu peso molecular: HSP40, HSP60, HSP70, HSP90, HSP110 (com 40, 60, 70, 90 e 110 quilo-daltons de tamanho, respectivamente) e a pequenos HSPs representam a maioria dos HSPs (Li e Srivastava 2004). Alguns HSPs também são conhecidos como chaperones, desempenhando papéis cruciais no UPR para evitar que os polipeptídeos se agreguem em estruturas não funcionais (Calderwood *et al.* 2009, Jazwinski 2005, Parikh *et al.* 1987), que também foi relatado para desempenhar um papel na regulação do tempo de vida (Calfon *et al.* 2002, Henis-Korenblit *et al.* 2010, Yoneda *et al.* 2004).

Regulados transcricionalmente por HSF-1, os HSPs foram inquestionavelmente ligados a processos horméticos (Akerfelt *et al.* 2010, Cypser e Johnson 2002). Por exemplo, o aumento da expressão de membros da família HSP-70 após a ativação do HSF-1 devido a uma variedade de estressores leva à proteção contra o último, incluindo ROS (Westerheide e Morimoto 2005, Raynes et al. 2012) . Por outro lado, a depleção de HSF-1 encurta o tempo de vida em *C. elegans,* pois a superexpressão aumenta a longevidade e é necessária para a extensão do tempo de vida devido à sinalização de insulina prejudicada (Hsu *et al.* 2003).

O mesmo estudo descobriu que o DAF-16 é necessário para prolongar a vida útil em vermes com superexpressão *de hsf-1 ,* sugerindo que ambos os fatores de transcrição podem agir sinergicamente para exercer seus efeitos benéficos (Hsu *et al.* 2003). (Figura 4). O estresse térmico hormético está ligado à função mitocondrial melhorada (Shama *et al.* 1998), que é necessária para a defesa de ROS (Grant *et al.* 1997). Notavelmente, os mutantes *daf-2 de C. elegans* de vida longa são resistentes ao estresse térmico e oxidativo e exibem expressão aumentada de vários HSPs e enzimas antioxidantes e metabolizadoras de drogas (McElwee *et al.* 2007, Lithgow e Walker 2002).

Um mecanismo para o aumento da expectativa de vida observado em baixas temperaturas foi recentemente sugerido em um estudo usando *C. elegans,* apontando um papel importante para um membro da família de canais catiônicos de potencial receptor transiente (TRP), TRPA-1 (Xiao et *al* . 2013). O TRPA-1 altera sua capacidade de perme para Ca2+, Na+ e K+ quando ativado por temperaturas em torno de 17°C ou menos (Clapham 2003, Story *et al.* 2003). Vermes que não possuem TRPA-1 têm uma vida útil mais curta quando expostos ao frio em comparação com animais do tipo selvagem, enquanto a superexpressão de *trpa-1* leva ao aumento da vida útil a 15°C e 20°C, mas não sob calor (25°C). condições. Esses efeitos foram dependentes de um influxo de cálcio, que ativa a proteína quinase C sensível ao cálcio (PKC) e a proteína quinase 1 serina/treonina (SGK-1). Curiosamente, o DAF-16/FOXO demonstrou ser necessário para promover a longevidade a esse respeito. A via TRPA-1 induz atividade nuclear de DAF-16, surpreendentemente sem estimular sua translocação nuclear. O fato bem conhecido de que o influxo de cálcio aumenta a geração de ROS nas mitocôndrias, conforme revisado em outro lugar (Brookes *et al.* 2004, Csordas e

Hajnoczky 2009), insinua que essas ROS atuam como moléculas sinalizadoras para ativar o DAF-16 e promover a longevidade nesse sentido. Outro estudo relatou que a hipotermia causa não apenas influxo de cálcio nas mitocôndrias, mas também leva a um desequilíbrio redox causado por um aumento na concentração de ROS (Brinkkoetter *et al.* 2008). Assim, os processos mitohorméticos também podem ser responsáveis pela extensão da vida após a exposição a temperaturas frias.

12. ATIVIDADE FÍSICA

A inatividade física promove o surgimento de diversas doenças como obesidade, doenças cardiovasculares, DM tipo 2 e câncer. Consistentemente, a atividade física regular inquestionavelmente exerce efeitos benéficos ou preventivos nas doenças acima mencionadas e, adicionalmente, retarda os sintomas depressivos, a neurodegeneração (incluindo a doença de Alzheimer) e o envelhecimento geral (Warburton et al. 2006, James et al. 1984 , Hu *et* al . *2001 ,* Brown *et* 2012, Lanza *et al.* 2008, Manini *et al.* 2006, Powers *e outros.* 2011). O exercício não está apenas ligado à biogênese mitocondrial aprimorada e ao metabolismo oxidativo, mas também ao aumento da geração de mtROS (Powers e Jackson 2008, Chevion et al. 2003, Davies et al. 1982, *Alessio* e *Goldfarb* 1988, Alessio *et al.* 1988). Assim, e devido aos seus óbvios efeitos benéficos em relação à saúde e ao envelhecimento, tornam-no um paradigma dos processos de resposta adaptativa e, finalmente, da mitohormese (Radak *et al.* 2008, Radak *et al.* 2005, Ji *et al.* 2006, Watson 2013). No entanto, semelhante à inatividade física, o excesso de treinamento ou exercício excessivo representa o outro extremo da curva hormese, pois o processo de adaptação é inibido, levando a uma recuperação incompleta (Chevion et al. 2003) *e* resultando em má adaptação e possivelmente aumento do risco de doenças (Alessio *e outros* 1988).

Até onde sabemos, a primeira evidência direta de que o aumento da produção de ROS após o exercício pode atuar como estímulo para ativar a biogênese mitocondrial e mediar potenciais efeitos benéficos à saúde data de 1982 (Davies et al. 1982) . Uma pista indirecta já foi dada em 1971 com um antioxidante, nomeadamente a vitamina E, causando efeitos desfavoráveis no desempenho de resistência dos nadadores (Sharman *et al.* 1971). Desde então, uma grande quantidade de estudos (na maioria dos casos inadvertidamente) comprovou a hipótese de que as ERO são necessárias para os efeitos de promoção da saúde da atividade física, causando um aumento nos mecanismos de defesa antioxidante e, com isso, prolongando o tempo de saúde e o tempo médio de vida (Crawford e Davies 1994, Davies 1986, Kim *et al.* 1996, Marzatico *et al.* 1997, Balakrishnan e Anuradha 1998, Ji *et al.* 2006, Powers e Lennon 1999, Niess *et al.* 1999, Hollander *et al.* 2001, Higuchi *et al.* 1985, Gomez-Cabrera *e outros* 2008b, Quintanilha 1984, Vincent *e outros* 1999, Boveris e Navarro 2008).

Uma das principais alterações decorrentes da atividade física regular é o aumento do metabolismo energético das mitocôndrias. O exercício ativa o PGC-1ÿ, que é capaz de controlar a expressão gênica mitocondrial via NRF1

e o fator A de transcrição mitocondrial (TFAM). Isso medeia replicação aprimorada do DNA mitocondrial, levando ao aumento da biogênese mitocondrial e à contração muscular eficiente (Nikolaidis e Jamurtas 2009, Akimoto *et al.* 2005, Baar 2004, Arbogast e Reid 2004). Além disso, o PGC-1 promove a resposta ao estresse oxidativo através ativação de NRF2 e indução da expressão de enzimas antioxidantes (St. Pierre *et ai.* 2006). Outro ponto importante é o consumo massivo de ATP seguido por um aumento de AMP, que ativa AMPK, levando novamente à indução de PGC-1 e biogênese mitocondrial aprimorada (Bergeron *et al.* 2001, Atherton *et al.* 2005). Este aumento no metabolismo mitocondrial leva a um maior consumo de oxigênio nas fibras musculares. seguido por menor tensão de oxigênio intracelular durante o exercício, promovendo a geração de ROS (Franco *et al.* 1999, Puntschart *et al.* 1996). Há também outras chamadas alterações induzidas pela contração que estimulam a produção de ROS no músculo, por exemplo, aumento da tensão de CO2, diminuição da pH e aumento da temperatura muscular (Arbogast e Reid 2004). O principal fonte de ROS durante o exercício é provavelmente o músculo esquelético (Davies *et al.* 1982, Powers e Jackson 2008), mas outros tecidos como coração, pulmões, e sangue também são contribuintes importantes (Poderes e Jackson 2008, Nikolaidis e Jamurtas 2009). No nível celular, mtROS foram considerados a fração predominante de ERO produzida durante a atividade física ao longo de décadas (Koren *et al.* 1983, Davies *et al.* 1982), considerando que pesquisas recentes também apontaram papéis importantes para a nicotina amida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase, fosfolipase A2 e xantina oxidase (Powers *et al.* 2011).

Os sinais ROS causados por uma única sessão de exercício já são ativados enzimas de defesa antioxidante como SOD mitocondrial e induzível óxido nítrico sintase (iNOS) (Hemmrich *et al.* 2003, Hollander *et al.* 2001). O exercício regular leva a uma adaptação adequada ao estresse oxidativo devido à regulação positiva de diversos SODs, catalase, HSPs e glutationa peroxidase (Powers e Lennon 1999, Leeuwenburgh e Heinecke 2001, Franco *e cols.* 1999, Puntschart *et al.* 1996). A segunda linha de antioxidantes A resposta que inclui sistemas de reparo é importante para minimizar os efeitos danosos das ROS e também é ativada por meio de atividade física regular (Crawford e Davies 1994, Davies 1986), atribuindo papéis importantes para degradação proteassômica e enzimas de reparo de DNA (Radak *et al.* 2000, Radak *et ai.* 1999, Radak *et al.* 2003).

Da mesma forma, há evidências convincentes de que a suplementação de antioxidantes é inútil (Gey *et al.* 1970, Keren e Epstein 1980, Maughan 1999, Theodorou *et al.* 2011, Yfanti *et al.* 2010) ou mesmo prejudiciais para atletas, potencialmente abolindo os efeitos benéficos na resistência desempenho, estado imunológico, desenvolvimento muscular e prevenção de doenças (Gomez-Cabrera *et al.* 2008a, Strobel *et al.* 2011, Ristow *et al.* 2009, Marshall *e outros.* 2002, Khassaf *et al.* 2003). Por exemplo, atletas sup

a suplementação de vitamina C e E não apresentou indução de sensibilidade à insulina e reguladores endógenos de defesa antioxidante devido ao exercício como observado no grupo de controle (Ristow *et al.* 2009). Foi demonstrado que melhorou biogênese mitocondrial e com isso, aumento da respiração e ROS geração de acordo com a atividade física é evitada pelo co-tratamento com antioxidantes, levando à inibição da resposta mitohormética benéfica (Gomez-Cabrera *et al.* 2008a, Strobel *et al.* 2011, Kang *e outros* 2009, Fischer *et al.* 2006, Ristow *et al.* 2009). Além disso, estudos comprovou o efeito nocivo dos antioxidantes em relação ao desempenho, pois mostrou retardar o processo de recuperação (Close *et al.* 2006, Jackson 2008). Portanto, a suplementação de antioxidantes não deve ser recomendada para atletas saudáveis devido à evidência de que os antioxidantes têm efeitos contraproducentes no desempenho, na saúde e no aparecimento de doenças.

13. PERSPECTIVAS

Todas as intervenções acima mencionadas são capazes de promover a saúde e a expectativa de vida em uma variedade de organismos modelo por meio de processos mitohorméticos (Figura 5). Pesquisas futuras terão que mostrar se essas intervenções será capaz de retardar o envelhecimento e prolongar o tempo de saúde também em humanos, caso ainda não tenha sido mostrado. No entanto, parece inquestionável que a hipótese da mitohormese é, pelo menos em parte, adequada para explicar como o processo de envelhecimento pode ser influenciado de forma benéfica. De Claro, a mitohormese não pode ser considerada isoladamente para entender envelhecimento, que é descrever infelizmente além das limitações de tópico e espaço desta revisão. Notavelmente, evidências recentes sugerem que células-tronco o envelhecimento está ligado à sinalização prejudicada de ROS, ou seja, baixos níveis de produção de ROS podem prevenir o declínio das células-tronco (Owusu-Ansah e Banerjee 2009, Owusu-Ansah *et al.* 2008, Morimoto *et al.* 2013). Dado o papel eminente da manutenção das células-tronco na prevenção do envelhecimento, será interessante para ver se o link emergente para o aumento dos níveis de ROS pode ser expandido. Em segundo lugar, a sinalização de óxido nítrico mediada por ROS parece ser um campo cada vez mais em expansão da biologia mitocondrial e controle de doenças (D'Antona *et al.* 2010, Nisoli *et al.* 2005). Além disso, processos como pro teostasis e UPR mitocondrial exercem, embora fora do escopo deste revisão, links significativos para eventos de sinalização dependentes de ROS, sugerindo uma mecanismo abrangente desencadeado por ROS na qualidade celular e sistêmica controle (Taylor e Dillin 2013, Balch *et al.* 2008). Além disso, deveria ser enfatizado que a sinalização ROS é um mecanismo bastante estabelecido em pesquisa em biologia vegetal (Mittler *et al.* 2011), que não poderia ser abrangidos na revisão atual.

Relacionado à teoria da mitohormese está o *redox oxidativo epigenético* (EORS) teoria do envelhecimento, propondo uma mudança metabólica para longe do uso da energia mitocondrial para a dependência da glicólise como causa de envelhecimento. Isso se deve a mediadores epigenéticos que influenciam a extinção de histonas
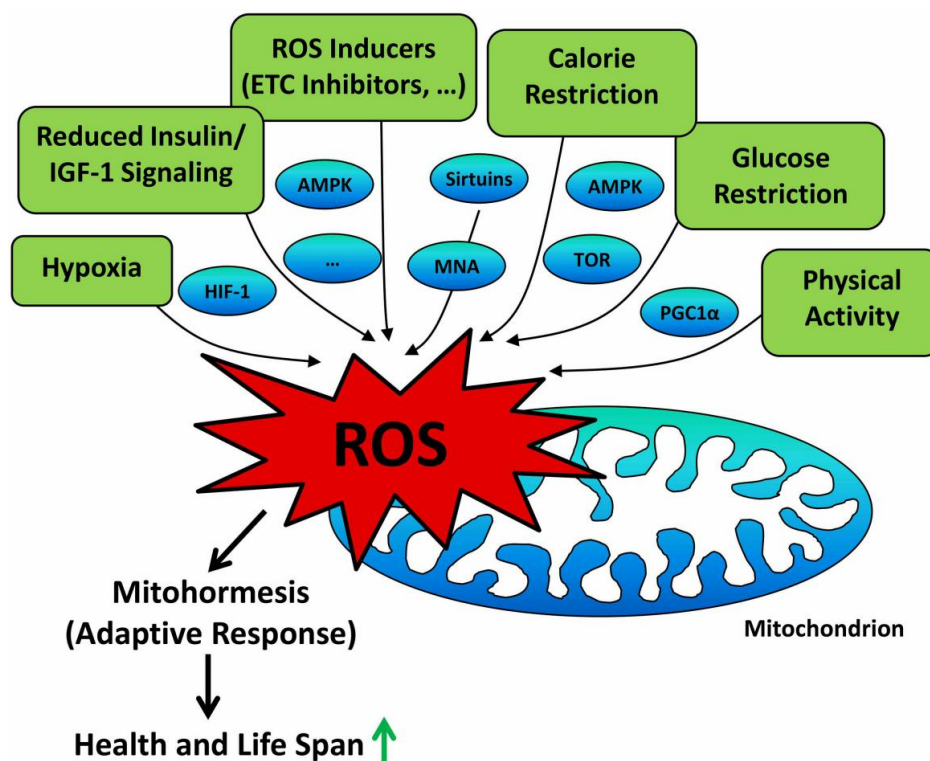
FIGURA 5. Uma visão geral não exaustiva sobre as intervenções que prolongam a vida útil ligadas ao mitohormético sinalização ROS. Conforme descrito no texto desta revisão, uma série de intervenções aparentemente diversas levam a um mecanismo de resposta mitohormética, insinuando que vias moleculares distintas culminam em um denominador mecanicista comum, promovendo uma resposta de estresse dependente de ROS.

lases, bem como histonas acetilases e DNA metiltransferases (Brewer 2010, Ghosh *et al.* 2012). A mudança na direção oxidada de oxidantes e redutores, como cisteína/cistina ou GSH/GSSG ocorre com o envelhecimento e é iniciada por baixas demandas de produção mitocondrial energia. A baixa demanda energética é causada pela baixa atividade física ou mental, iniciando um ciclo vicioso de moléculas sinalizadoras oxidadas, transcrição fatores, receptores de membrana e reguladores epigenéticos da transcrição. Isso resulta na incapacidade de responder às demandas de energia e estresse, levando a acompanhamentos típicos da idade, como morte celular e falência de órgãos. Notavelmente, este EORS ocorre a montante do aumento comumente observado em danos de ROS a macromoléculas (Brewer 2010, Ghosh *et al.* 2012).

Outra abordagem interessante que amplia ainda mais o conceito de mitohorme sis é a *hipótese de estresse Redox do envelhecimento* (Sohal e Orr 2012), segundo a qual as ROS têm funções essenciais na regulação da proteína atividade. A teoria distingue entre organismos jovens e velhos, propondo que na primeira parte da vida o potencial redox do tiol é alto, enquanto A geração de ROS é relativamente baixa. Em organismos mais velhos, a formação de ROS

aumentos, o que levaria a uma mudança pró-oxidada no estado redox e superoxidação de tióis, resultando em perda de sensibilidade e coordenação entre os processos regulatórios, declínio progressivo da função e, finalmente, morte. Notavelmente e como a mitohormese, a hipótese relega os danos cumulativos por meio de ROS e defesa antioxidante a um status auxiliar, com pouco impacto na alteração da sinalização sensível ao redox (Sohal e Orr 2012).

Em conjunto, a mitohormese unifica um número significativo de vias moleculares pan-reguladoras da vida e pode, dependendo de evidências científicas adicionais, tornar-se um denominador comum na pesquisa do envelhecimento.

AGRADECIMENTOS

Os autores pedem desculpas a todos os colegas cujos trabalhos não puderam ser citados apenas por falta de espaço. Agradecemos a muitos membros do laboratório Ristow pelas discussões interessantes sobre os tópicos descritos nesta revisão. Fontes de financiamento: Escola de Pós-Graduação em Resposta Adaptativa ao Estresse da Associação Alemã de Pesquisa (DFG) (#1715); Jena Centro de Biologia de Sistemas do Envelhecimento (JenAge) financiado pelo Ministério Alemão de Educação e Pesquisa (Bundesministerium für Bildung und Forschung; código de suporte BMBF 0315581); Fundação Europeia para o Estudo da Diabetes (EFSD).

REFERÊNCIAS

Abner, EL, Schmitt, FA, Mendiondo, MS, Marcum, JL e Kryscio, RJ 2011. Vitamina E e todas as causas de mortalidade: uma meta-análise. *Curr Aging Sci,* 4, 158-70.

Adachi, H., Fujiwara, Y. e Ishii, N. 1998. Efeitos do oxigênio na proteína carbonilada e envelhecimento em mutantes de Caenorhabditis elegans com expectativa de vida longa (idade-1) e curta (mev-1). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci,* 53, B240-4.

Agarwal, S., Sharma, S., Agrawal, V. e Roy, N. 2005. A restrição calórica aumenta a defesa ROS em S. cerevisiae por um mecanismo independente Sir2p. *Free Radic Res,* 39, 55-62.

Akerfelt, M., Morimoto, RI e Sistonen, L. 2010. Fatores de choque térmico: integradores de estresse celular, desenvolvimento e vida útil. *Nat Rev Mol Cell Biol,* 11, 545-55.

Akimoto, T., Pohnert, SC, Li, P., Zhang, M., Gumbs, C., Rosenberg, PB, Williams, RS e Yan, Z. 2005. O exercício estimula a transcrição de Pgc-1alfa no músculo esquelético através da ativação de via p38 MAPK. *J Biol Chem,* 280, 19587-93.

Albanes, D., Heinonen, OP, Taylor, PR, Virtamo, J., Edwards, BK, Rautalahti, M., Hartman, A. M., Palmgren, J., Freedman, LS, Haapakoski, J., Barrett, MJ, Pietinen, P., Malila, N., Tala, E., Liippo, K., Salomaa, ER, Tangrea, JA, Teppo , L., Askin, FB, Taskinen, E., Erozan, Y., Greenwald, P. e Huttunen, JK 1996. Suplementos de alfa-tocoferol e beta-caroteno e incidência de câncer de pulmão no câncer de alfa-tocoferol e beta-caroteno estudo de prevenção: efeitos das características basais e adesão ao estudo. *J Natl Cancer Inst,* 88, 1560-70.

Alessio, HM e Goldfarb, AH 1988. Peroxidação lipídica e enzimas eliminadoras durante o exercício: resposta adaptativa ao treinamento. *J Appl Physiol,* 64, 1333-6.

Alessio, HM, Goldfarb, AH e Cutler, RG 1988. O conteúdo de MDA aumenta em contrações rápidas e lentas músculo esquelético com intensidade de exercício em um rato. *Am J Physiol,* 255, C874-7.

Alexander, A., Cai, SL, Kim, J., Nanez, A., Sahin, M., MacLean, KH, Inoki, K., Guan, KL, Shen, J., Pessoa, MD, Kusewitt, D. , Mills, GB, Kastan, MB e Walker, CL 2010. Sinais ATM para TSC2 no citoplasma para regular mTORC1 em resposta a ROS. *Proc Natl Acad Sci USA,* 107, 4153-8.

An, JH e Blackwell, TK 2003. SKN-1 liga a especificação mesendodérmica de C. elegans a um con
serviu de resposta ao estresse oxidativo. *Genes Dev,* 17, 1882-93.

Anckar, J. e Sistonen, L. 2011. Regulação da função HSF1 na resposta ao estresse térmico: implicações no envelhecimento e na doença. *Annu Rev Biochem,* 80, 1089-115.

Anisimov, VN, Berstein, LM, Egormin, PA, Piskunova, TS, Popovich, IG, Zabezhinski, MA, Tyndyk, ML, Yurova, MV, Kovalenko, IG, Poroshina, TE e Semenchenko, AV 2008.
A metformina retarda o envelhecimento e prolonga a vida útil de camundongos SHR fêmeas. *Cell Cycle,* 7, 2769-73.

Apfeld, J., O'Connor, G., McDonagh, T., DiStefano, PS e Curtis, R. 2004. A proteína quinase aak-2 ativada por AMP vincula níveis de energia e sinais semelhantes à insulina ao tempo de vida em C. elegantes. *Genes Dev,* 18, 3004-9.

Arbogast, S. e Reid, MB 2004. A atividade oxidante nas fibras musculares esqueléticas é influenciada pela temperatura, nível de CO2 e óxido nítrico derivado do músculo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,* 287, R698-705.

Arumugam, TV, Gleichmann, M., Tang, SC e Mattson, MP 2006. Hormese/mecanismos de pré-condicionamento, sistema nervoso e envelhecimento. *Envelhecimento Res Rev,* 5, 165-78.

Atherton, PJ, Babraj, J., Smith, K., Singh, J., Rennie, MJ e Wackerhage, H. 2005. A ativação seletiva da sinalização AMPK-PGC-1alpha ou PKB-TSC2-mTOR pode explicar respostas adaptativas específicas à estimulação muscular elétrica semelhante ao treinamento de resistência ou resistência. *FASEB J,* 19, 786-8.

Baar, K. 2004. Envolvimento do PPAR gama coativador-1, fatores respiratórios nucleares 1 e 2 e PPAR alfa na resposta adaptativa ao exercício de resistência. *Proc Nutr Soc,* 63, 269-73.

Bakaev, VV e Lyudmila, MB 2002. Efeito do ácido ascórbico na longevidade do nematoda
Caenorhabditis elegans. *Biogerontologia 3 (suppl.1),* 12-16.

Balakrishnan, SD e Anuradha, CV 1998. Exercício, esgotamento de antioxidantes e manipulação de antioxidantes. *Cell Biochem Funct,* 16, 269-75.

Balch, WE, Morimoto, RI, Dillin, A. e Kelly, JW 2008. Adaptando a proteostase para intervenção em doenças. *Ciência,* 319, 916-9.

Banerjee, KK, Ayyub, C., Ali, SZ, Mandot, V., Prasad, NG e Kolthur-Seetharam, U. 2012. dSir2 no corpo gordo adulto, mas não nos músculos, regula o tempo de vida em uma dieta dependente maneiras. *Cell Rep,* 2, 1485-91.

Barnes, K., Ingram, JC, Porras, OH, Barros, LF, Hudson, ER, Fryer, LG, Foufelle, F., Carling, D., Hardie, DG e Baldwin, SA 2002. Ativação de GLUT1 por metabolismo e estresse osmótico: potencial envolvimento da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). *J Cell Sci,* 115, 2433-42.

Barja G. 1993. Radicais de oxigênio, um fracasso ou um sucesso da evolução? Res Commun 18, 63-
70.

Barros, MH, Bandy, B., Tahara, EB e Kowaltowski, AJ 2004. Maior atividade respiratória diminui a liberação de oxigênio reativo mitocondrial e aumenta o tempo de vida em Saccharomyces cere visiae. *J Biol Chem,* 279, 49883-8.

Bartke, A., Masternak, MM, Al-Regaiey, KA e Bonkowski, MS 2007. Efeitos da restrição alimentar na expressão de genes relacionados à sinalização de insulina em camundongos mutantes de vida longa. *Interdisciplinar Top Gerontol,* 35, 69-82.

Bauer, JH, Morris, SN, Chang, C., Flatt, T., Wood, JG e Helfand, SL 2009. dSir2 e Dmp53 interagem para mediar aspectos da extensão de vida dependente de CR em D. melanogaster. *Envelhecimento (Albany NY),* 1, 38-48.

Baur, JA, Pearson, KJ, Price, NL, Jamieson, HA, Lerin, C., Kalra, A., Prabhu, VV, Allard, JS, Lopez-Lluch, G., Lewis, K., Pistell, PJ, Poosala, S., Becker, KG, Boss, O., Gwinn, D., Wang, M., Ramaswamy, S., Fishbein, KW, Spencer, RG, Lakatta, EG, Le Couteur, D., Shaw, RJ , Navas, P., Puigserver, P., Ingram, DK, de Cabo, R. e Sinclair, DA 2006. O resveratrol melhora a saúde e a sobrevivência de camundongos com dieta hipercalórica. *Natureza,* 444, 337-342.

Baur, JA e Sinclair, DA 2006. Potencial terapêutico do resveratrol: a evidência in vivo. *Nat Rev Drug Discov,* 5, 493-506.

Bell, EL, Emerling, BM, Ricoult, SJ e Guarente, L. 2011. SirT3 suprime o fator 1alfa induzível por hipóxia e o crescimento tumoral ao inibir a produção mitocondrial de ROS. *Oncogene,* 30,
2986-96.

Bergeron, R., Ren, JM, Cadman, KS, Moore, IK, Perret, P., Pypaert, M., Young, LH, Semenkovich, CF e Shulman, GI 2001. A ativação crônica de AMP quinase resulta na ativação de NRF 1 e biogênese mitocondrial. *Am J Physiol Endocrinol Metab,* 281, E1340-6.

Berndt, C., Lillig, CH e Holmgren, A. 2008. Tioredoxinas e glutaredoxinas como facilitadores de dobramento de proteínas. *Biochim Biophys Acta,* 1783, 641-50.

Berrington de Gonzalez, A., Hartge, P., Cerhan, JR, Flint, AJ, Hannan, L., MacInnis, RJ, Moore, SC, Tobias, GS, Anton-Culver, H., Freeman, LB, Beeson, WL, Clipp, SL, Inglês, DR, Folsom, AR, Freedman, DM, Giles, G., Hakansson, N., Henderson, KD, Hoffman-Bolton, J., Hoppin, JA, Koenig, KL, Lee, IM , Linet, MS, Park, Y., Pocobelli, G., Schatzkin, A., Sesso, HD, Weiderpass, E., Willcox, BJ, Wolk, A., Zeleniuch-Jacquotte, A., Willett, WC e Thun , MJ 2010. Índice de massa corporal e mortalidade entre 1,46 milhão de adultos brancos. *N Engl J Med,* 363, 2211-9.

Biddinger, SB e Kahn, CR 2006. De camundongos a homens: insights sobre as síndromes de resistência à insulina. *Annu Rev Physiol,* 68, 123-58.

Bishop, NA e Guarente, L. 2007. Dois neurônios medeiam a longevidade induzida por restrição alimentar em C. elegans. *Natureza,* 447, 545-9.

Bitto, A., Lerner, C., Torres, C., Roell, M., Malaguti, M., Perez, V., Lorenzini, A., Hrelia, S., Ikeno, Y., Matzko, ME, McCarter , R. e Sell, C. 2010. A exposição prolongada ao igf-I diminui a autofagia e a viabilidade celular. *PLoS ONE,* 5, e12592.

Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, LL, Simonetti, RG e Gluud, C. 2007. Mortalidade em ensaios randomizados de suplementos antioxidantes para prevenção primária e secundária: revisão sistemática e meta-análise. *JAMA,* 297, 842-57.

Blander, G. e Guarente, L. 2004. A família sir2 de proteínas desacetilases. *Annu Rev Biochem,* 73, 417-35.

Blüher, M., Kahn, BB e Kahn, CR 2003. Longevidade prolongada em camundongos sem o receptor de insulina no tecido adiposo. *Ciência,* 299, 572-4.

Boden, G., Sargrad, K., Homko, C., Mozzoli, M. e Stein, TP 2005. Efeito de uma dieta pobre em carboidratos no apetite, níveis de glicose no sangue e resistência à insulina em pacientes obesos com diabetes tipo 2 . *Ann Intern Med,* 142, 403-11.

Boily, G., Seifert, EL, Bevilacqua, L., He, XH, Sabourin, G., Estey, C., Moffat, C., Crawford, S., Saliba, S., Jardine, K., Xuan, J., Evans, M., Harper, ME e McBurney, MW 2008. SirT1 regula o metabolismo energético e a resposta à restrição calórica em camundongos. *PLoS ONE,* 3, e1759.

Bonawitz, ND, Chatenay-Lapointe, M., Pan, Y. e Shadel, GS 2007. A sinalização TOR reduzida estende o tempo de vida cronológico por meio do aumento da respiração e da regulação positiva da expressão gênica mitocondrial. *Cell Metab,* 5, 265-77.

Bonkowski, MS, Dominici, FP, Arum, O., Rocha, JS, Al Regaiey, KA, Westbrook, R., Spong, A., Panici, J., Masternak, MM, Kopchick, JJ e Bartke, A. 2009 A interrupção do receptor do hormônio do crescimento impede que a restrição calórica melhore a ação da insulina e a longevidade. *PLoS ONE,* 4, e4567.

Boveris, A. e Chance, B. 1973. A geração mitocondrial de peróxido de hidrogênio. Propriedades gerais e efeito do oxigênio hiperbárico. *Biochem J,* 134, 707-16.

Boveris, A. e Navarro, A. 2008. Respostas adaptativas sistêmicas e mitocondriais ao exercício moderado em roedores. *Free Radic Biol Med,* 44, 224-9.

Bratic, A. e Larsson, NG 2013. O papel das mitocôndrias no envelhecimento. *J Clin Invest,* 123, 951-7.

Brewer, GJ 2010. A teoria do envelhecimento epigenético oxidativo redox (EORS) unifica os radicais livres e teorias de sinalização de insulina. *Exp Gerontol,* 45, 173-9.

Brinkkoetter PT, Song H, Losel R, Schnetzke U, Gottmann U, Feng Y, Hanusch C, Beck G. C., Schnuelle, P., Wehling, M., van der Woude, FJ e Yard, BA 2008. Lesão hipotérmica: o cálcio mitocondrial, ATP e triângulo amor-ódio ROS fora de equilíbrio. *Cell Physiol Biochem,* 22, 195-204.

Brookes, PS, Yoon, Y., Robotham, JL, Anders, MW e Sheu, SS 2004. Cálcio, ATP e ROS: um triângulo mitocondrial de amor e ódio. *Am J Physiol Cell Physiol,* 287, C817-33.

Brooks, NL, Trent, CM, Raetzsch, CF, Flurkey, K., Boysen, G., Perfetti, MT, Jeong, YC, Klebanov, S., Patel, KB, Khodush, VR, Kupper, LL, Carling, D ., Swenberg, JA, Harrison, DE e Combs, TP 2007. Baixa utilização de glicose circulante após a retirada de alimentos em camundongos anões Snell. *J Biol Chem,* 282, 35069-77.

Brown-Borg, HM, Borg, KE, Meliska, CJ e Bartke, A. 1996. Camundongos anões e o envelhecimento processo. *Natureza,* 384, 33.

Brown-Borg, HM, Rakoczy, SG, Romanick, MA e Kennedy, MA 2002. Efeitos do hormônio do crescimento e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 nas enzimas antioxidantes dos hepatócitos. *Exp Biol Med (Maywood),* 227, 94-104.

Brown, BM, Peiffer, JJ e Martins, RN 2013. Múltiplos efeitos da atividade física em sinais moleculares e cognitivos do envelhecimento cerebral: o exercício pode retardar a neurodegeneração e retardar a doença de Alzheimer? *Mol Psychiatry,* 8, 864-74.

Brown, MF e Stuart, JA 2007. Correlação da superóxido dismutase mitocondrial e da DNA polimerase beta em fibroblastos dérmicos de mamíferos com o tempo de vida máximo da espécie. *Mech Aging Dev,* 128, 696-705.

Brunet, A., Sweeney, LB, Sturgill, JF, Chua, KF, Greer, PL, Lin, Y., Tran, H., Ross, SE, Mostoslavsky, R., Cohen, HY, Hu, LS, Cheng, HL, Jedrychowski, MP, Gygi, SP, Sinclair, DA, Alt, FW e Greenberg, ME 2004. Regulação dependente do estresse dos fatores de transcrição FOXO pela desacetilase SIRT1. *Ciência,* 303, 2011-5.

Brüning, JC, Michael, MD, Winnay, JN, Hayashi, T., Hörsch, D., Accili, D., Goodyear, LJ e Kahn, CR 1998. Um nocaute do receptor de insulina músculo-específico exibe características da síndrome metabólica de NIDDM sem alterar a tolerância à glicose. *Mol Cell,* 2, 559-69.

Brunmair, B., Lest, A., Staniek, K., Gras, F., Scharf, N., Roden, M., Nohl, H., Waldhausl, W. e Furnsinn, C. 2004a. O fenofibrato prejudica a função mitocondrial de rato pela inibição do complexo respiratório I. *J Pharmacol Exp Ther,* 311, 109-14.

Brunmair, B., Staniek, K., Gras, F., Scharf, N., Althaym, A., Clara, R., Roden, M., Gnaiger, E., Nohl, H., Waldhausl, W. e Furnsinn, C. 2004b. As tiazolidinedionas, como a metformina, inibem o complexo respiratório I: um mecanismo comum que contribui para suas ações antidiabéticas? *Diabetes,* 53, 1052-9.

Brunn, GJ, Hudson, CC, Sekulic, A., Williams, JM, Hosoi, H., Houghton, PJ, Lawrence, JC e Abraham, RT 1997. Fosforilação do repressor translacional PHAS-I pelo alvo mamífero da rapamicina . *Ciência,* 277, 99-101.

Brys, K., Castelein, N., Matthijssens, F., Vanfleteren, JR e Braeckman, BP 2010. A interrupção da sinalização da insulina preserva a competência bioenergética das mitocôndrias no envelhecimento Caenorhabditis elegans. *BMC Biol,* 8, 91.

Buchowski, MS, Hongu, N., Acra, S., Wang, L., Warolin, J. e Roberts, LJ, 2 de 2012. Efeito da restrição calórica modesta no estresse oxidativo em mulheres, um estudo randomizado. *PLoS ONE,* 7, e47079.

Burnett , C , Valentini , S , Cabreiro , F , Goss , M , Somogyvari , M , Piper , MD , Hoddinott , M , Sutphin , GL , Leko , V , McElwee , JJ , Vazquez-Manrique , RP , Orfila , AM , Ackerman, D., Au, C., Vinti, G., Riesen, M., Howard, K., Neri, C., Bedalov, A., Kaeberlein, M., Soti, C., Partridge, L. e Gems, D. 2011. Ausência de efeitos da superexpressão de Sir2 na expectativa de vida em C. elegans e Drosophila. *Natureza,* 477, 482-5.

Calabrese , EJ , Bachmann , KA , Bailer , AJ , Bolger , PM , Borak , J , Cai , L , Cedergreen , N , Cherian , MG , Chiueh , CC , Clarkson , TW , Cook , RR , Diamond , DM , Doolittle , DJ , Dorato , MA , Duke , SO , Feinendegen , L , Gardner , DE , Hart , RW , Hastings , KL , Hayes , AW , Hoffmann , GR , Ives , JA , Jaworowski , Z , Johnson TE , Jonas , WB , Kaminski , NE , Keller , JG , Klaunig , JE , Knudsen , TB , Kozumbo , WJ , Lettieri , T , Liu , SZ , Maisseu , A , Maynard , KI , Masoro , EJ , McClellan , RO , Mehendale , HM , Mothersill , C , Newlin , DB , Nigg , HN , Oehme , FW , Phalen , RF , Philbert , MA , Rattan , SI , Riviere , JE , Rodricks , J , Sapolsky , RM , Scott , BR , Seymour , C. , Sinclair , DA , Smith-Sonneborn, J., Snow, ET, Spear, L., Stevenson, DE, Thomas, Y., Tubiana, M., Williams, GM e Mattson, MP 2007.

Terminologia biológica de resposta ao estresse: Integrando os conceitos de resposta adaptativa e pré-condicionamento do estresse dentro de uma estrutura de dose-resposta hormética. *Toxicol Appl Pharmacol,* 222, 122-8.

Calabrese, EJ e Baldwin, LA 2002. Definindo hormesis. *Hum Exp Toxicol,* 21, 91-7.

Calderwood, SK, Murshid, A. e Prince, T. 2009. O choque do envelhecimento: chaperones moleculares e a resposta ao choque térmico na longevidade e no envelhecimento - uma mini-revisão. *Gerontologia,* 55, 550-8.

Calfon, M., Zeng, H., Urano, F., Till, JH, Hubbard, SR, Harding, HP, Clark, SG e Ron, D. 2002. O IRE1 acopla a carga do retículo endoplasmático à capacidade secretora processando o mRNA de XBP-1. *Natureza,* 415, 92-6.

Canto, C. e Auwerx, J. 2009. Restrição calórica, SIRT1 e longevidade. *Tendências Endocrinol Metab,* 20, 325-31.

Caro, P., Gomez, J., Lopez-Torres, M., Sanchez, I., Naudi, A., Jove, M., Pamplona, R. e Barja, G. 2008. Quarenta por cento e oitenta por cento de restrição de metionina diminuem a geração mitocondrial de ROS e o estresse oxidativo no fígado de ratos. *Biogerontologia,* 9, 183-96.

Chance, B., Sies, H. e Boveris, A. 1979. Metabolismo de hidroperóxido em órgãos de mamíferos. *fisiol Rev,* 59, 527-605.

Chandel, NS, Maltepe, E., Goldwasser, E., Mathieu, CE, Simon, MC e Schumacker, PT 1998. Espécies reativas de oxigênio mitocondrial desencadeiam a transcrição induzida por hipóxia. *Proc Natl Acad Sci USA,* 95, 11715-20.

Chandel, NS, McClintock, DS, Feliciano, CE, Wood, TM, Melendez, JA, Rodriguez, AM e Schumacker, PT 2000a. Espécies reativas de oxigênio geradas no complexo mitocondrial III estabilizam o fator induzível por hipóxia-1alfa durante a hipóxia: um mecanismo de detecção de O2. *J Biol Chem,* 275, 25130-8.

Chandel, NS, Trzyna, WC, McClintock, DS e Schumacker, PT 2000b. Papel dos oxidantes na ativação do NF kappa B e na transcrição do gene TNF-alfa induzida por hipóxia e endotoxina. *J Immunol,* 165, 1013-21.

Chen, D., Thomas, EL e Kapahi, P. 2009. O HIF-1 modula a extensão da expectativa de vida mediada pela restrição alimentar via IRE-1 em Caenorhabditis elegans. *PLoS Genet,* 5, e1000486.

Chevion, S., Moran, DS, Heled, Y., Shani, Y., Regev, G., Abbou, B., Berenshtein, E., Stadtman, ER e Epstein, Y. 2003. Status antioxidante do plasma e lesão celular após exercício físico intenso. *Proc Natl Acad Sci USA,* 100, 5119-23.

Chiang, WC, Ching, TT, Lee, HC, Mousigian, C. e Hsu, AL 2012. Reguladores HSF-1 DDL 1/2 Ligam sinalização semelhante à insulina a respostas de choque térmico e modulação da longevidade. *Cela,* 148, 322-34.

Clancy, DJ, Gems, D., Hafen, E., Leevers, SJ e Partridge, L. 2002. Restrição dietética em longos moscas anãs vivas. *Ciência,* 296, 319.

Clancy, DJ, Gems, D., Harshman, LG, Oldham, S., Stocker, H., Hafen, E., Leevers, SJ e Partridge, L. 2001. Extensão do tempo de vida pela perda de CHICO, uma Drosophila proteína do substrato do receptor de insulina. *Ciência,* 292, 104-6.

Clapham, DE 2003. Canais TRP como sensores celulares. *Natureza,* 426, 517-24.

Close, GL, Ashton, T., Cable, T., Doran, D., Holloway, C., McArdle, F. e MacLaren, DP 2006. A suplementação com ácido ascórbico não atenua a dor muscular pós-exercício, mas pode atrasar o processo de recuperação. *Br J Nutr,* 95, 976-81.

Cocheme, HM, Quin, C., McQuaker, SJ, Cabreiro, F., Logan, A., Prime, TA, Abakumova, I., Patel, JV, Fearnley, IM, James, AM, Porteous, CM, Smith, RA, Saeed, S., Carre, JE, Singer, M., Gems, D., Hartley, RC, Partridge, L. e Murphy, MP 2011. Medição de H2O2 em Drosophila viva durante o envelhecimento usando uma sonda raciométrica de espectrometria de massa alcatrão chegaram à matriz mitocondrial. *Cell Metab,* 13, 340-50.

Colman, RJ, Anderson, RM, Johnson, SC, Kastman, EK, Kosmatka, KJ, Beasley, TM, Allison, DB, Cruzen, C., Simmons, HA, Kemnitz, JW e Weindruch, R. 2009. Atrasos na restrição calórica início da doença e mortalidade em macacos rhesus. *Ciência,* 325, 201-4.

Conti, B., Sanchez-Alavez, M., Winsky-Sommerer, R., Morale, MC, Lucero, J., Brownell, S., Fabre, V., Huitron-Resendiz, S., Henriksen, S., Zorrilla, EP, de Lecea, L. e Bartfai, T. 2006. Camundongos transgênicos com uma temperatura corporal central reduzida têm uma expectativa de vida aumentada. *Ciência,* 314, 825-8.

Cook, NR, Albert, CM, Gaziano, JM, Zaharris, E., MacFadyen, J., Danielson, E., Buring, JE e Manson, JE 2007. Um estudo fatorial randomizado de vitaminas C e E e beta-caroteno no prevenção secundária de eventos cardiovasculares em mulheres: resultados do Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med,* 167, 1610-8.

Coughlin, SS, Calle, EE, Teras, LR, Petrelli, J. e Thun, MJ 2004. Diabetes mellitus como preditor de mortalidade por câncer em uma grande coorte de adultos nos EUA. *Am J Epidemiol,* 159, 1160-7.

Crawford, DR e Davies, KJ 1994. Resposta adaptativa e estresse oxidativo. *Environ Health Perspect,* 102 Supl 10, 25-8.

Csordas, G. e Hajnoczky, G. 2009. Comunicação local SR/ER-mitocondrial: cálcio e ROS. *Biochim Biophys Acta,* 1787, 1352-62.

Cunningham, JT, Rodgers, JT, Arlow, DH, Vazquez, F., Mootha, VK e Puigserver, P. 2007. mTOR controla a função oxidativa mitocondrial através de um complexo de transcrição YY1-PGC-1alfa. *Natureza,* 450, 736-40.

Curran, SP e Ruvkun, G. 2007. Regulação do tempo de vida por genes evolutivamente conservados essenciais para viabilidade. *PLoS Genet,* 3, e56.

Cypser, JR e Johnson, TE 2002. Múltiplos estressores em Caenorhabditis elegans induzem hormese de estresse e prolongam a longevidade. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci,* 57, B109-14.

Czernichow, S., Bertrais, S., Blacher, J., Galan, P., Briancon, S., Favier, A., Safar, M. e Hercberg, S. 2005. Efeito da suplementação com antioxidantes sobre o risco de hipertensão a longo prazo no estudo SU.VI.MAX: associação com níveis de antioxidantes plasmáticos. *J Hypertens,* 23, 2013-8.

Czernichow, S., Couthouis, A., Bertrais, S., Vergnaud, AC, Dauchet, L., Galan, P. e Hercberg, S. 2006. A suplementação com antioxidantes não afeta a glicose plasmática em jejum no estudo Suplementação com Vitaminas e Minerais Antioxidantes (SU.VI.MAX) na França: associação com ingestão dietética e concentrações plasmáticas. *Am J Clin Nutr,* 84, 395-9.

D'Antona, G., Ragni, M., Cardile, A., Tedesco, L., Dossena, M., Bruttini, F., Caliaro, F., Corsetti, G., Bottinelli, R., Carruba, MO , Valerio, A. e Nisoli, E. 2010. A suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada promove a sobrevivência e suporta a biogênese mitocondrial do músculo cardíaco e esquelético em camundongos de meia-idade. *Cell Metab,* 12, 362-72.

Dai , DF , Santana , LF , Vermulst , M , Tomazela , DM , Emond , MJ , MacCoss , MJ , Gollahon , K , Martin , GM , Loeb , LA , Ladiges , WC e Rabinovitch , PS 2009. Superexpressão de cata mitocondria- laser direcionado atenua o envelhecimento cardíaco murino. *Circulation,* 119, 2789-97.

Davies, KJ 1986. Os sistemas proteolíticos intracelulares podem funcionar como defesas antioxidantes secundárias: uma hipótese. *J Free Radic Biol Med,* 2, 155-73.

Davies, KJ, Quintanilha, AT, Brooks, GA e Packer, L. 1982. Radicais livres e dano tecidual produzido pelo exercício. *Biochem Biophys Res Commun,* 107, 1198-205.

de Castro, E., Hegi de Castro, S. e Johnson, TE 2004. Isolamento de mutantes de vida longa em Caenorhabditis elegans usando seleção para resistência à juglona. *Free Radic Biol Med,* 37, 139-45.

Deepa, SS, Pulliam, D., Hill, S., Shi, Y., Walsh, ME, Salmon, A., Sloane, L., Zhang, N., Zeviani, M., Viscomi, C., Musi, N. e Van Remmen, H. 2013. Melhor sensibilidade à insulina associada à redução da montagem e atividade do complexo mitocondrial IV. *FASEB* J, 27, 1371-80.

Delaney, JR, Ahmed, U., Chou, A., Sim, S., Carr, D., Murakami, CJ, Schleit, J., Sutphin, GL, An, EH, Castanza, A., Fletcher, M. , Higgins, S., Jelic, M., Klum, S., Muller, B., Peng, ZJ, Rai, D., Ros, V., Singh, M., Wende, HV, Kennedy, BK e Kaeberlein, M. 2013. O perfil de estresse de mutantes de longevidade identifica Afg3 como um determinante mitocondrial da tradução e envelhecimento do mRNA citoplasmático. *Aging Cell,* 12, 156-66.

DeNicola, GM, Karreth, FA, Humpton, TJ, Gopinathan, A, Wei, C, Frese, K, Mangal, D, Yu, K. H., Yeo, CJ, Calhoun, ES, Scrimieri, F., Winter, JM, Hruban, RH, Iacobuzio-Donahue, C., Kern, SE, Blair, IA e Tuveson, DA 2011. A transcrição Nrf2 induzida por oncogene promove Desintoxicação de ROS e tumorigênese. *Natureza,* 475, 106-9.

Dillin, A., Hsu, AL, Arantes-Oliveira, N., Lehrer-Graiwer, J., Hsin, H., Fraser, AG, Kamath, RS, Ahringer, J. e Kenyon, C. 2002. Taxas de comportamento e envelhecimento especificado pela função mitocondrial durante o desenvolvimento. *Ciência,* 298, 2398-401.

Dioum, EM, Chen, R., Alexander, MS, Zhang, Q., Hogg, RT, Gerard, RD e Garcia, JA 2009. Regulação da sinalização do fator 2alfa induzível por hipóxia pela desacetilase responsiva ao estresse sir tuin 1. *Science,* 324, 1289-93.

Dong, MQ, Venable, JD, Au, N., Xu, T., Park, SK, Cociorva, D., Johnson, JR, Dillin, A. e Yates, JR, 3 de 2007. Espectrometria de massa quantitativa identifica alvos de sinalização de insulina em C. elegans. *Ciência,* 317, 660-3.

Dubey, A., Forster, MJ, Lal, H. e Sohal, RS 1996. Efeito da idade e da ingestão calórica na oxidação de proteínas em diferentes regiões do cérebro e nas funções comportamentais do camundongo. *Arch Biochem Biophys,* 333, 189-97.

El-Mir, MY, Nogueira, V., Fontaine, E., Averet, N., Rigoulet, M. e Leverve, X. 2000. A dimetilbiguanida inibe a respiração celular por meio de um efeito indireto direcionado ao complexo da cadeia respiratória I. *J Biol Chem,* 275, 223-8.

Elshorbagy, AK, Valdivia-Garcia, M., Mattocks, DA, Plummer, JD, Orentreich, DS, Orentreich, N., Refsum, H. e Perrone, CE 2013. Efeito da taurina e N-acetilcisteína na restrição mediada por metionina resistência à adiposidade. *Metabolismo,* 62, 509-17.

Emerling, BM, Weinberg, F., Snyder, C., Burgess, Z., Mutlu, GM, Viollet, B., Budinger, GR e Chandel, NS 2009. A ativação hipóxica de AMPK depende de ROS mitocondrial, mas é independente de um aumento na relação AMP/ATP. *Free Radic Biol Med,* 46, 1386-91.

Fanson, BG, Weldon, CW, Perez-Staples, D., Simpson, SJ e Taylor, PW 2009. Os nutrientes, não a restrição calórica, prolongam a vida útil das moscas-das-frutas de Queensland (Bactrocera tryoni). *Célula Envelhecimento* 8, 514-23.

Fargnoli, J., Kunisada, T., Fornace, AJ, Jr., Schneider, EL e Holbrook, NJ 1990. Expressão diminuída de proteína de choque térmico 70 mRNA e proteína após tratamento térmico em células de ratos idosos. *Proc Natl Acad Sci USA,* 87, 846-50.

Fernandes, G., Yunis, EJ e Good, RA 1976. Influência da dieta na sobrevivência de ratinhos. *Proc Natl Acad Sci USA,* 73, 1279-83.

Fierro-Gonzalez, JC, Gonzalez-Barrios, M., Miranda-Vizuete, A. e Swoboda, P. 2011. A tiorredoxina TRX-1 regula a extensão da vida adulta induzida pela restrição alimentar em Caenorhabditis elegans. *Biochem Biophys Res Commun,* 406, 478-82.

Finkel, T. 1998. Radicais de oxigênio e sinalização. *Curr Opin Cell Biol,* 10, 248-53.

Finkel, T. 2012. Da sulfenilação à sulfidratação: o que um tiolato precisa tolerar. *Sinal científico,* 5, pe10.

Finley, LW, Carracedo, A., Lee, J., Souza, A., Egia, A., Zhang, J., Teruya-Feldstein, J., Moreira, PI, Cardoso, SM, Clish, CB, Pandolfi, PP e Haigis, MC 2011. O SIRT3 se opõe à reprogramação do metabolismo das células cancerígenas por meio da desestabilização do HIF1alfa. *Cancer Cell,* 19, 416-28.

Fischer, CP, Hiscock, NJ, Basu, S., Vessby, B., Kallner, A., Sjoberg, LB, Febbraio, MA e Pedersen, BK 2006. Inibição específica da isoforma da vitamina E da proteína de choque térmico induzida pelo exercício 72 expressão em humanos. *J Appl Physiol,* 100, 1679-87.

Fishbein, LE 1991. Efeitos biológicos da restrição alimentar. Nova York: Springer-Verlag.

Fontana, L. e Klein, S. 2007. Envelhecimento, adiposidade e restrição calórica. *JAMA,* 297, 986-94.

Fontana, L., Meyer, TE, Klein, S. e Holloszy, JO 2004. A restrição calórica de longo prazo é altamente eficaz na redução do risco de aterosclerose em humanos. *Proc Natl Acad Sci USA,* 101, 6659-63.

Fontana, L., Partridge, L. e Longo, VD 2010. Estendendo o tempo de vida saudável - de fermento para humanos. *Ciência,* 328, 321-6.

Forsythe, CE, Phinney, SD, Fernandez, ML, Quann, EE, Wood, RJ, Bibus, DM, Kraemer, WJ, Feinman, RD e Volek, JS 2008. Comparação de dietas com baixo teor de gordura e baixo teor de carboidratos na composição de ácidos graxos circulantes e marcadores de inflamação. *Lipids,* 43, 65-77.

Franco, AA, Odom, RS e Rando, TA 1999. Regulação da expressão do gene da enzima antioxidante em resposta ao estresse oxidativo e durante a diferenciação do músculo esquelético do camundongo. *Free Radical Biology and Medicine,* 27, 1122-1132.

Franco, OH, Steyerberg, EW, Hu, FB, Mackenbach, J. e Nusselder, W. 2007. Associações de diabetes mellitus com expectativa de vida total e expectativa de vida com e sem doença cardiovascular. *Arch Intern Med,* 167, 1145-51.

Friedman, JR e Kaestner, KH 2006. A família Foxa de fatores de transcrição no desenvolvimento e metabolismo. *Cell Mol Life Sei,* 63, 2317-28.

Fukui, H. e Moraes, CT 2008. A conexão entre comprometimento mitocondrial, estresse oxidativo e neurodegeneração: realidade ou apenas uma hipótese atraente? *Trends Neurosci,* 31, 251-6.

Fukushima, T. 2005. Metabolismo da niacina e doença de Parkinson. *Environ Health Prev Med,* 10, 3-8.

Garriga-Canut, M., Schoenike, B., Qazi, R., Bergendahl, K., Daley, TJ, Pfender, RM, Morrison, J. F., Ockuly, J., Stafstrom, C., Sutula, T. e Roopra, A. 2006. 2-Deoxy-D-glicose reduz a progressão da epilepsia pela regulação metabólica dependente de NRSF-CtBP da estrutura da cromatina. *Nat Neurosci,* 9, 1382-7.

Gey, GO, Cooper, KH e Bottenberg, RA 1970. Efeito do ácido ascórbico no desempenho de resistência e lesões atléticas. *JAMA,* 211, 105.

Ghosh, D., LeVault, KR, Barnett, AJ e Brewer, GJ 2012. Um estado redox oxidado precoce reversível que precede o dano de ROS macromolecular em neurônios de camundongos não transgênicos e 3xTg-AD envelhecidos. *J Neurosci,* 32, 5821-32.

Gomez-Cabrera, MC, Domenech, E., Romagnoli, M., Arduini, A., Borras, C., Pallardo, FV, Sastre, J. e Vina, J. 2008a. A administração oral de vitamina C diminui a biogênese mitocondrial muscular e dificulta as adaptações induzidas pelo treinamento no desempenho de resistência. *Am J Clin Nutr,* 87, 142-9.

Gomez-Cabrera, MC, Domenech, E. e Vina, J. 2008b. O exercício moderado é um antioxidante: regulação positiva de genes antioxidantes por treinamento. *Free Radic Biol Med,* 44, 126-31.

Grant, CM, MacIver, FH e Dawes, IW 1997. A função mitocondrial é necessária para a resistência ao estresse oxidativo na levedura Saccharomyces cerevisiae. *FEBS Carta,* 410, 219-22.

Gredilla, R., Sanz, A., Lopez-Torres, M. e Barja, G. 2001. A restrição calórica diminui a geração mitocondrial de radicais livres no complexo I e reduz o dano oxidativo ao DNA mitocondrial no coração de ratos. *FASEB J,* 15, 1589-91.

Greenberg, ER, Baron, JA, Tosteson, TD, Freeman, DH, Jr., Beck, GJ, Bond, JH, Colacchio, TA, Coller, JA, Frankl, HD, Haile, RW e outros. 1994. Um ensaio clínico de vitaminas antioxidantes para prevenir o adenoma colorretal. Grupo de Estudos de Prevenção de Pólipos. *N Engl J Med,* 331, 141-7.

Greer, EL, Dowlatshahi, D., Banko, MR, Villen, J., Hoang, K., Blanchard, D., Gygi, SP e Brunet, A. 2007a. Uma via AMPK-FOXO medeia a longevidade induzida por um novo método de restrição alimentar em C. elegans. *Curr Biol,* 17, 1646-56.

Greer, EL, Oskoui, PR, Banko, MR, Maniar, JM, Gygi, MP, Gygi, SP e Brunet, A. 2007b. A proteína quinase ativada por AMP do sensor de energia regula diretamente o fator de transcrição FOXO3 dos mamíferos. *J Biol Chem,* 282, 30107-19.

Gruber, J., Schaffer, S. e Halliwell, B. 2008. A teoria dos radicais livres mitocondriais do envelhecimento - onde estamos? *Front Biosci,* 13, 6554-79.

Guarente, L. e Picard, F. 2005. Restrição de calorias — a conexão SIR2. *Cell,* 120, 473-82.

Guzy, RD e Schumacker, PT 2006. Detecção de oxigênio pelas mitocôndrias no complexo III: o paradoxo do aumento das espécies reativas de oxigênio durante a hipóxia. *Exp Physiol,* 91, 807-19.

Gwinn, DM, Shackelford, DB, Egan, DF, Mihaylova, MM, Mery, A., Vasquez, DS, Turk, BE e Shaw, RJ 2008. A fosforilação de AMPK de raptor medeia um ponto de controle metabólico. *Mol Cell,* 30, 214-26.

Habets, DD, Coumans, WA, El Hasnaoui, M, Zarrinpashneh, E, Bertrand, L, Violetet, B, Kiens, B, Jensen, TE, Richter, EA, Bonen, A, Glatz, JF e Luiken, JJ 2009. Papel crucial para o eixo LKB1 para AMPKalpha2 na regulação da absorção de ácidos graxos de cadeia longa mediada por CD36 em cardiomiócitos. *Biochim Biophys Acta,* 1791, 212-9.

Haigis, MC e Sinclair, DA 2010. Sirtuínas no Envelhecimento e Doenças Relacionadas à Idade. Em: Handbook of the Biology of Aging (editado por Masoro, EJ e Austad, SN). AbeBooks, Academic Press.

Halliwell, B. e Gutteridge, JM 2007. Radicais Livres em Biologia e Medicina (quarta ed.). *Oxford Jornal universitário.*

Hansen, M., Chandra, A., Mitic, LL, Onken, B., Driscoll, M. e Kenyon, C. 2008. Um papel para a autofagia na extensão do tempo de vida por restrição alimentar em C. elegans. *PLoS Genet,* 4, e24.

Hara, K., Maruki, Y., Long, X., Yoshino, K., Oshiro, N., Hidayat, S., Tokunaga, C., Avruch, J. e Yonezawa, K. 2002. Raptor, uma ligação parceiro do alvo da rapamicina (TOR), medeia a ação do TOR. *Cell,* 110, 177-89.

Hardie, DG 2011. Detecção de energia e nutrientes por proteína quinase ativada por AMP. *Am J Clin Nutr,* 93, 891S-6.

Hardie, DG, Hawley, SA e Scott, JW 2006. Proteína quinase ativada por AMP: desenvolvimento do conceito de sensor de energia. *J Physiol,* 574, 7-15.

Hardie, DG, Scott, JW, Pan, DA e Hudson, ER 2003. Gerenciamento da energia celular pelo sistema de proteína quinase ativada por AMP. *Carta da FEBS,* 546, 113-20.

Harman, D. 1956. Envelhecimento: uma teoria baseada na química dos radicais livres e da radiação. *J Gerontol,* 11, 298-300.

Harman, D. 1972. O relógio biológico: as mitocôndrias? *J Am Geriatr Soc,* 20, 145-7.

Harrington, LA e Harley, CB 1988. Efeito da vitamina E na longevidade e reprodução em Caenorhabditis elegans. *Mech Aging Dev,* 43, 71-8.

Harrison, DE, Strong, R., Sharp, ZD, Nelson, JF, Astle, CM, Flurkey, K., Nadon, NL, Wilkinson, JE, Frenkel, K., Carter, CS, Pahor, M., Javors, MA, Fernandez, E. e Miller, R. A. 2009. A rapamicina fornecida no final da vida aumenta a expectativa de vida em camundongos geneticamente heterogêneos. *Natureza,* 460, 392-5.

Harvey, AE, Lashinger, LM, Otto, G., Nunez, NP e Hursting, SD 2013. A diminuição do IGF-1 sistêmico em resposta à restrição calórica modula o crescimento de células tumorais murinas, a ativação do fator nuclear kappaB e a expressão gênica relacionada à inflamação. *Mol Carcinog,* 52, 997-1006.

Hasegawa, K. e Miwa, J. 2010. Caracterização genética e celular de mutantes de Caenorhabditis elegans anormais na regulação de muitas enzimas de fase II. *PLoS ONE,* 5, e11194.

Hawley, SA, Ross, FA, Chevtzoff, C., Green, KA, Evans, A., Fogarty, S., Towler, MC, Brown, L. J., Ogunbayo, OA, Evans, AM e Hardie, DG 2010. Uso de células que expressam variantes de subunidades gama para identificar diversos mecanismos de ativação de AMPK. *Cell Metab,* 11, 554-65.

He, XY, Zhao, XL, Gu, Q., Shen, JP, Hu, Y. e Hu, RM 2012. A restrição calórica desde tenra idade preserva as funções das células beta pancreáticas em ratos idosos. *Tohoku J Exp Med,* 227, 245-52.

Heidler, T., Hartwig, K., Daniel, H. e Wenzel, U. 2010. A extensão da vida útil de Caenorhabditis elegans causada pelo tratamento com um gerador de ROS oralmente ativo depende de DAF-16 e SIR-2.1. *Biogerontologia* 11, 183-95.

Heilbronn, LK, de Jonge, L., Frisard, MI, DeLany, JP, Larson-Meyer, DE, Rood, J., Nguyen, T., Martin, CK, Volaufova, J., Most, MM, Greenway, FL , Smith, SR, Deutsch, WA, Williamson, DA e Ravussin, E. 2006. Efeito da restrição calórica de 6 meses em biomarcadores de longevidade, adaptação metabólica e estresse oxidativo em indivíduos com sobrepeso: um estudo controlado randomizado. *JAMA,* 295, 1539-48.

Hemmrich, K., Suschek, CV, Lerzynski, G. e Kolb-Bachofen, V. 2003. A atividade iNOS é essencial para a expressão gênica do estresse endotelial protegendo contra danos oxidativos. *J Appl Physiol,* 95, 1937-46.

Henis-Korenblit, S., Zhang, P., Hansen, M., McCormick, M., Lee, SJ, Cary, M. e Kenyon, C. 2010. Os mutantes de sinalização de insulina/IGF-1 reprogramam os reguladores de resposta ao estresse do RE para promover a longevidade. *Proc Natl Acad Sci USA,* 107, 9730-5.

Hession, M., Rolland, C., Kulkarni, U., Wise, A. e Broom, J. 2009. Revisão sistemática de ensaios controlados randomizados de dietas com baixo teor de carboidratos versus dietas com baixo teor de gordura/baixa caloria no manejo de obesidade e suas comorbidades. *Obes Rev,* 10, 36-50.

Higuchi, M., Cartier, LJ, Chen, M. e Holloszy, JO 1985. Superóxido dismutase e catalase em músculo esquelético: resposta adaptativa ao exercício. *J Gerontol,* 40, 281-6.

Hirschey, MD, Shimazu, T., Goetzman, E., Jing, E., Schwer, B., Lombard, DB, Grueter, CA, Harris, C., Biddinger, S., Ilkayeva, OR, Stevens, RD, Li, Y., Saha, AK, Ruderman, NB, Bain, JR, Newgard, CB, Farese, RV, Jr., Alt, FW, Kahn, CR e Verdin, E. 2010. SIRT3 regula a oxidação de ácidos graxos mitocondriais por desacetilação enzimática reversível. *Natureza,* 464, 121-5.

Hirschey, MD, Shimazu, T., Huang, JY, Schwer, B. e Verdin, E. 2011a. SIRT3 regula a acetilação da proteína mitocondrial e o metabolismo intermediário. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol,* 76, 267-77.

Hirschey , MD , Shimazu , T , Jing , E , Grueter , CA , Collins , AM , Aouizerat , B , Stancakova , A , Goetzman , E , Lam , MM , Schwer , B , Stevens , RD , Muehlbauer , MJ , Kakar , S., Bass, NM, Kuusisto, J., Laakso, M., Alt, FW, Newgard, CB, Farese, RV, Jr., Kahn, CR e Verdin, E. 2011b. Deficiência de SIRT3 e Hiperacetilação de Proteína Mitocondrial Aceleram o Desenvolvimento da Síndrome Metabólica. *Cell Mol,* 44, 177–90.

Hollander, J., Fiebig, R., Gore, M., Ookawara, T., Ohno, H. e Ji, LL 2001. A expressão do gene da superóxido dismutase é ativada por uma única sessão de exercício no músculo esquelético do rato. *Arco Pflugers,* 442, 426-34.

Holloszy, JO e Fontana, L. 2007. Restrição calórica em humanos. *Exp Gerontol,* 42, 709-12.

Holloszy, JO e Smith, EK 1986. Longevidade de ratos expostos ao frio: uma reavaliação da “teoria da taxa de vida”. *J Appl Physiol,* 61, 1656-60.

Holzenberger, M., Dupont, J., Ducos, B., Leneuve, P., Geloen, A., Even, PC, Cervera, P. e Le Bouc, Y. 2003. O receptor IGF-1 regula a vida útil e a resistência a estresse oxidativo em camundongos. *Natureza,* 421, 182-7.

Honda, Y. e Honda, S. 1999. A rede do gene daf-2 para a longevidade regula a resistência ao estresse oxidativo e a expressão do gene Mn-superóxido dismutase em Caenorhabditis elegans. *FASEB J,* 13, 1385-93.

Houthoofd, K., Braeckman, BP, Johnson, TE e Vanfleteren, JR 2003. A extensão da vida através da restrição alimentar é independente da via de sinalização Ins/IGF-1 em Caenorhabditis elegans. *Exp Gerontol,* 38, 947-54.

Houthoofd, K., Fidalgo, MA, Hoogewijs, D., Braeckman, BP, Lenaerts, I., Brys, K., Matthijssens, F., De Vreese, A., Van Eygen, S., Munoz, MJ e Vanfleteren , JR 2005. Metabolismo, fisiologia e defesa contra o estresse em três mutantes de envelhecimento Ins/IGF-1 do nematóide Caenorhabditis elegans. *Aging Cell,* 4, 87-95.

Howitz, KT e Sinclair, DA 2008. Xenohormesis: sentindo os sinais químicos de outras espécies. *Célula,* 133, 387-91.

Hsu, AL, Murphy, CT e Kenyon, C. 2003. Regulação do envelhecimento e doenças relacionadas à idade por DAF 16 e fator de choque térmico. *Ciência,* 300, 1142-5.

Hu, FB, Manson, JE, Stampfer, MJ, Colditz, G, Liu, S, Solomon, CG e Willett, WC 2001. Dieta, estilo de vida e risco de diabetes mellitus tipo 2 em mulheres. *N Engl J Med,* 345, 790-7.

Huang, TT, Naeemuddin, M., Elchuri, S., Yamaguchi, M., Kozy, HM, Carlson, EJ e Epstein, CJ 2006. Modificadores genéticos do fenótipo de camundongos deficientes em superóxido dismutase mitocondrial. *Hum Mol Genet,* 15, 1187-94.

Hulbert, AJ, Clancy, DJ, Mair, W., Braeckman, BP, Gems, D. e Partridge, L. 2004. A taxa metabólica não é reduzida pela restrição alimentar ou pela diminuição da sinalização de insulina/IGF-1 e não é relacionado com o tempo de vida individual em Drosophila melanogaster. *Exp Gerontol,* 39, 1137-43.

Hussain, TA, Mathew, TC, Dashti, AA, Asfar, S., Al-Zaid, N. e Dashti, HM 2012. Efeito da dieta cetogênica de baixa caloria versus baixa em carboidratos no diabetes tipo 2. *Nutrição,* 28, 1016-21.

Ingram, DK, Anson, RM, de Cabo, R., Mamczarz, J., Zhu, M., Mattison, J., Lane, MA e Roth, GS 2004. Desenvolvimento de miméticos de restrição calórica como estratégia de longevidade. *Ann NY Acad Sci,* 1019, 412-23.

Ingram, DK, Roth, GS, Lane, MA, Ottinger, MA, Zou, S., de Cabo, R. e Mattison, JA 2006. O potencial da restrição alimentar para aumentar a longevidade em humanos: extrapolação de estudos mon-chave. *Biogerontologia,* 7, 143-8.

Ishii, N., Senoo-Matsuda, N., Miyake, K., Yasuda, K., Ishii, T., Hartman, PS e Furukawa, S. 2004. A coenzima Q10 pode prolongar o tempo de vida do C. elegans diminuindo o estresse oxidativo. *Mech Envelhecimento Dev,* 125, 41-6.

Itoh, K., Tong, KI e Yamamoto, M. 2004. Mecanismo molecular que ativa a via Nrf2-Keap1 na regulação da resposta adaptativa a eletrófilos. *Free Radic Biol Med,* 36, 1208-13.

Itoh, K., Wakabayashi, N., Katoh, Y., Ishii, T., Igarashi, K., Engel, JD e Yamamoto, M. 1999. Keap1 reprime a ativação nuclear de elementos responsivos a antioxidantes por Nrf2 através da ligação ao amino domínio Neh2 -terminal. *Genes Dev,* 13, 76-86.

Iwasaki, K., Gleiser, CA, Masoro, EJ, McMahan, CA, Seo, EJ e Yu, BP 1988. Influência da restrição de componentes dietéticos individuais na longevidade e doenças relacionadas à idade de ratos Fischer: o componente gorduroso e o componente mineral. *J Gerontol,* 43, B13-21.

Jackson, MJ 2008. Radicais livres gerados pela contração muscular: subprodutos do metabolismo ou reguladores-chave da função muscular? *Free Radic Biol Med,* 44, 132-41.

Jaiswal, AK 2004. Sinalização de Nrf2 na ativação coordenada da expressão de genes antioxidantes. *Radic Livre Biol Med,* 36, 1199-207.

James, DE, Kraegen, EW e Chisholm, DJ 1984. Efeito do treinamento físico no corpo inteiro sensibilidade e responsividade à insulina. *J Appl Physiol,* 56, 1217-22.

Jang , YC , Perez , VI , Song , W , Lustgarten , MS , Salmon , AB , Mele , J , Qi , W , Liu , Y , Liang , H , Chaudhuri , A , Ikeno , Y . , Epstein , CJ , Van Remmen , H. e Richardson , A. 2009 . A superexpressão de Mn superóxido dismutase não aumenta a expectativa de vida em camundongos. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci,* 64, 1114-25.

Jazwinski, SM 2005. A resposta retrógrada relaciona o metabolismo com respostas ao estresse, ativação de genes dependentes da cromatina e estabilidade do genoma no envelhecimento da levedura. *Gene,* 354, 22-7.

Ji, LL, Gomez-Cabrera, MC e Vina, J. 2006. Exercício e hormese: ativação de antiox celular via de sinalização de identidade. *Ann NY Acad Sci,* 1067, 425–35.

Jia, K., Chen, D. e Riddle, DL 2004. A via TOR interage com a via de sinalização da insulina para regular o desenvolvimento larval, o metabolismo e o tempo de vida de C. elegans. *Desenvolvimento,* 131, 3897-906.

Johnson, T. E., de Castro, E., Hegi de Castro, S., Cypser, J., Henderson, S. and Tedesco, P. 2001. Relação entre aumento da longevidade e resistência ao estresse avaliada por meio de mutações gerontogênicas em Caenorhabditis elegans. *Exp Gerontol,* 36, 1609-17.

Kaeberlein, M. e Kapahi, P. 2009. A resposta hipóxica e envelhecimento. *Ciclo celular,* 8, 2324.

Kaeberlein, M., Kirkland, KT, Fields, S. e Kennedy, BK 2004. Vida útil independente de Sir2 estendida por restrição calórica em levedura. *PLoS Biol,* 2, E296.

Kaeberlein, M., McVey, M. e Guarente, L. 1999. O complexo SIR2/3/4 e o SIR2 sozinhos promovem a longevidade em Saccharomyces cerevisiae por dois mecanismos diferentes. *Genes Dev,* 13, 2570-80.

Kaeberlein, M., Powers, RW, 3rd, Steffen, KK, Westman, EA, Hu, D., Dang, N., Kerr, EO, Kirkland, KT, Fields, S. e Kennedy, BK 2005. Regulação da levedura tempo de vida replicativo por TOR e Sch9 em resposta a nutrientes. *Ciência,* 310, 1193-6.

Kaelin, WG, Jr. 2002. Base molecular da síndrome de câncer hereditário VHL. *Nat Rev Câncer,* 2, 673-82.

Kahn, CR 1994. Banting Lecture: Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes,* 43, 1066-84.

Kanfi, Y., Naiman, S., Amir, G., Peshti, V., Zinman, G., Nahum, L., Bar-Joseph, Z. e Cohen, H.Y 2012. A sirtuína SIRT6 regula a expectativa de vida em camundongos machos. *Natureza,* 483, 218-21.

Kang, C., O'Moore, KM, Dickman, JR e Ji, LL 2009. A ativação por exercício da sinalização de receptor-gama coativador-1 alfa ativado por proliferador de peroxissoma muscular é sensível a redox. *Free Radic Biol Med,* 47, 1394-400.

Kannel, WB e McGee, DL 1979. Diabetes e fatores de risco cardiovascular: o estudo de Framingham. *Circulação,* 59, 8-13.

Kapahi, P., Zid, BM, Harper, T., Koslover, D., Sapin, V. e Benzer, S. 2004. Regulação do tempo de vida em Drosophila pela modulação de genes na via de sinalização TOR. *Curr Biol,* 14, 885-90.

Kappeler, L., De Magalhães Filho, CM, Dupont, J., Leneuve, P., Cervera, P., Perin, L., Loudes, C., Blaise, A., Klein, R., Epelbaum, J. , Le Bouc, Y. e Holzenberger, M. 2008. Os receptores cerebrais de IGF-1 controlam o crescimento e a expectativa de vida dos mamíferos por meio de um mecanismo neuroendócrino. *PLoS Biol,* 6, e254.

Kataja-Tuomola, M., Sundell, JR, Mannisto, S., Virtanen, MJ, Kontto, J., Albanes, D. e Virtamo, J. 2008. Efeito da suplementação de alfa-tocoferol e beta-caroteno na incidência de Diabetes tipo 2. *Diabetologia,* 51, 47-53.

Katic, M., Kennedy, AR, Leykin, I., Norris, A., McGettrick, A., Gesta, S., Russell, SJ, Bluher, M., Maratos-Flier, E. e Kahn, CR 2007. Expressão gênica mitocondrial e aumento do metabolismo oxidativo: papel no aumento da expectativa de vida de camundongos knock-out para receptores de insulina específicos para gordura. *Aging Cell,* 6, 827-39.

Katsiki, N. e Manes, C. 2009. Existe um papel para antioxidantes suplementados na prevenção de aterosclerose? *Clin Nutri,* 28, 3-9.

Keipert, S., Voigt, A. e Klaus, S. 2011. Os efeitos da dieta na composição corporal, no metabolismo da glicose e na longevidade são modulados pelo desacoplamento mitocondrial do músculo esquelético em camundongos. *Aging Cell,* 10, 122-36.

Kemp, BE, Stapleton, D., Campbell, DJ, Chen, ZP, Murthy, S., Walter, M., Gupta, A., Adams, J. J., Katsis, F., van Denderen, B., Jennings, IG, Iseli, T., Michell, BJ e Witters, LA 2003. Proteína quinase ativada por AMP, super regulador metabólico. *Biochem Soc Trans,* 31, 162-8.

Kenyon, C. 2005. A plasticidade do envelhecimento: insights de mutantes longevos. *Cell,* 120, 449-60.

Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A. e Tabtiang, R. 1993. Um mutante de C. elegans que vive duas vezes mais que o tipo selvagem. *Natureza,* 366, 461-4.

Kenyon, CJ 2010. A genética do envelhecimento. *Natureza,* 464, 504-512.

Keren, G. e Epstein, Y. 1980. O efeito da ingestão de alta dosagem de vitamina C na capacidade aeróbica e anaeróbica. *J Sports Med Phys Fitness,* 20, 145-8.

Kharade, SV, Mittal, N., Das, SP, Sinha, P. e Roy, N. 2005. A depleção de Mrg19 aumenta a vida útil de S. cere visiae aumentando a defesa de ROS. *FEBS Lett,* 579, 6809-13.

Khassaf, M., McArdle, A., Esanu, C., Vasilaki, A., McArdle, F., Griffiths, RD, Brodie, DA e Jackson, MJ 2003. Efeito de suplementos de vitamina C na defesa antioxidante e proteínas do estresse em linfócitos humanos e músculo esquelético. *J Physiol,* 549, 645-52.

Kim, HS, Patel, K., Muldoon-Jacobs, K., Bisht, KS, Aykin-Burns, N., Pennington, JD, van der Meer, R., Nguyen, P., Savage, J., Owens, KM, Vassilopoulos, A., Ozden, O., Park, SH, Singh, KK, Abdulkadir, SA, Spitz, DR, Deng, CX e Gius, D. 2010. SIRT3 é um supressor de tumor localizado na mitocôndria necessário para a manutenção da integridade e metabolismo durante o estresse. *Cancer Cell,* 17, 41-52.

Kim, J., Takahashi, M., Shimizu, T., Shirasawa, T., Kajita, M., Kanayama, A. e Miyamoto, Y. 2008. Efeitos de um potente antioxidante, nanopartícula de platina, no tempo de vida de Caenorhabditis ele gans. *Mech Aging Dev,* 129, 322-31.

Kim, JD, McCarter, RJ e Yu, BP 1996. Influência da idade, exercício e restrição alimentar sobre estresse oxidativo em ratos. *Envelhecimento (Milão),* 8, 123-9.

Kim, W. e Kaelin, WG, Jr. 2003. A proteína supressora de tumor von Hippel-Lindau: novos insights em detecção de oxigênio e câncer. *Curr Opin Genet Dev,* 13, 55-60.

Kim, Y. e Sun, H. 2007. Abordagem genômica funcional para identificar novos genes envolvidos na regulação da resistência ao estresse oxidativo e vida útil do animal. *Aging Cell,* 6, 489-503.

Kim, YC, Masutani, H., Yamaguchi, Y., Itoh, K., Yamamoto, M. e Yodoi, J. 2001. Ativação induzida por hemina do gene da tioredoxina por Nrf2. Uma regulação diferencial do elemento de resposta antioxidante por uma mudança de seus fatores de ligação. *J Biol Chem,* 276, 18399-406.

Kimura, KD, Tissenbaum, HA, Liu, Y. e Ruvkun, G. 1997. daf-2, um gene semelhante ao receptor de insulina que regula a longevidade e a diapausa em Caenorhabditis elegans. *Ciência,* 277, 942-6.

Klass, MR 1977. Envelhecimento no nematóide Caenorhabditis elegans: principais aspectos biológicos e ambientais Fatores mentais que influenciam o tempo de vida. *Mech Aging Dev,* 6, 413-29.

Koizumi, A., Weindruch, R. e Walford, RL 1987. Influências da restrição alimentar e idade no fígado atividades enzimáticas e peroxidação lipídica em camundongos. *J Nutr,* 117, 361-7.

Kops, GJ, Dansen, TB, Polderman, PE, Saarloos, I., Wirtz, KW, Coffer, PJ, Huang, TT, Bos, JL, Medema, RH e Burgering, BM 2002. O fator de transcrição forkhead FOXO3a protege as células quiescentes do estresse oxidativo. *Natureza,* 419, 316-21.

Koren, A., Sauber, C., Sentjurc, M. e Schara, M. 1983. Radicais livres na atividade tetânica do músculo esquelético isolado. *Comp Biochem Physiol B,* 74, 633-5.

Kotani, K., Peroni, OD, Minokoshi, Y., Boss, O. e Kahn, BB 2004. O transportador de glicose GLUT4 a deficiência aumenta a produção hepática de lipídios e a utilização periférica de lipídios. *J Clin Invest,* 114, 1666-75.

Kroemer, G., Marino, G. e Levine, B. 2010. Autofagia e resposta integrada ao estresse. *Célula Mol,* 40, 280-93.

Kulisz, A., Chen, N., Chandel, NS, Shao, Z. e Schumacker, PT 2002. Mitocondrial ROS inicia a fosforilação de p38 MAP quinase durante hipóxia em cardiomiócitos. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,* 282, L1324-9.

Lagiou, P., Sandin, S., Lof, M., Trichopoulos, D., Adami, HO e Weiderpass, E. 2012. Dieta pobre em carboidratos e rica em proteínas e incidência de doenças cardiovasculares em mulheres suecas: estudo de coorte prospectivo . *Bmj,* 344, e4026.

Lakowski, B. e Hekimi, S. 1998. A genética da restrição calórica em Caenorhabditis elegans. *Processo Natl Acad Sci USA,* 95, 13091-6.

Lamming, DW, Wood, JG e Sinclair, DA 2004. Pequenas moléculas que regulam o tempo de vida: evi evidência para xenohormese. *Mol Microbiol,* 53, 1003-9.

Lamming , DW , Ye , L , Katajisto , P , Gonçalves , MD , Saitoh , M , Stevens , DM , Davis , JG , Salmon , AB, Richardson, A., Ahima, RS, Guertin, DA, Sabatini, DM e Baur, JA 2012. A resistência à insulina induzida pela rapamicina é mediada pela perda de mTORC2 e desacoplada de longevidade. *Ciência,* 335, 1638-43.

Lane, MA, Ingram, DK e Roth, GS 1998. A alimentação com 2-desoxi-D-glicose em ratos imita a fisiologia efeitos lógicos da restrição calórica. *J Anti-Aging Medicine,* 1, 327-336.

Lanza, IR, Short, DK, Short, KR, Raghavakaimal, S., Basu, R., Joyner, MJ, McConnell, JP e Nair, KS 2008. Exercício de resistência como contramedida para o envelhecimento. *Diabetes,* 57, 2933-42.

Lapointe, J. e Hekimi, S. 2010. Quando uma teoria do envelhecimento envelhece mal. *Cell Mol Life Sci,* 67, 1-8.

Larson-Meyer, DE, Heilbronn, LK, Redman, LM, Newcomer, BR, Frisard, MI, Anton, S., Smith, SR, Alfonso, A. e Ravussin, E. 2006. Efeito da restrição calórica com ou sem exercício na sensibilidade à insulina, função das células beta, tamanho das células adiposas e lipídios ectópicos em indivíduos com sobrepeso. *Diabetes Care,* 29, 1337-44.

Larue, BL e Padilla, PA 2011. Pré-condicionamento Ambiental e Genético para Longo Prazo Respostas anóxicas requerem AMPK em Caenorhabditis elegans. *PLoS ONE,* 6, e16790.

Lee, JH, Song, MY, Song, EK, Kim, EK, Moon, WS, Han, MK, Park, JW, Kwon, KB e Parque, BH 2009a. A superexpressão de SIRT1 protege as células beta pancreáticas contra a toxicidade das citocinas, suprimindo a via de sinalização do fator nuclear kappaB. *Diabetes,* 58, 344-51.

Lee, SJ, Hwang, AB e Kenyon, C. 2010. A inibição da respiração prolonga a vida útil de C. elegans por meio de espécies reativas de oxigênio que aumentam a atividade do HIF-1. *Curr Biol,* 20, 2131-6.

Lee, SJ, Murphy, CT e Kenyon, C. 2009b. A glicose encurta o tempo de vida de C. elegans regulando negativamente a atividade DAF-16/FOXO e a expressão do gene aquaporina. *Cell Metab,* 10, 379-91.

Lee, SS, Lee, RY, Fraser, AG, Kamath, RS, Ahringer, J. e Ruvkun, G. 2003. Um RNAi sistemático a tela identifica um papel crítico para as mitocôndrias na longevidade de C. elegans. *Nat Genet,* 33, 40-8.

Leeuwenburgh, C. e Heinecke, JW 2001. Estresse oxidativo e antioxidantes no exercício. *Curr Med Chem,* 8, 829-38.

Lefevre, M., Redman, LM, Heilbronn, LK, Smith, JV, Martin, CK, Rood, JC, Greenway, FL, Williamson, DA, Smith, SR e Ravussin, E. 2009. A restrição calórica sozinha e com exercício melhora o risco de DCV em indivíduos saudáveis não obesos. *Aterosclerose,* 203, 206-13.

Leiser, SF, Fletcher, M., Begun, A. e Kaeberlein, M. 2013. Extensão do tempo de vida da hipóxia em Caenorhabditis elegans requer HIF-1 e DAF-16 e é antagonizado por SKN-1. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*

Leiser, SF e Kaeberlein, M. 2010. Um papel para SIRT1 na resposta hipóxica. *Mol Cell,* 38, 779-80.

Leiser, SF e Miller, RA 2010. Nrf2 Signaling: a Mechanism for Cellular Stress Resistance in Ratos de vida longa. *Mol Cell Biol,* 30, 871-84.

Leto, S., Kokkonen, GC e Barrows, CH, Jr. 1976. Proteína dietética, expectativa de vida e variáveis bioquímicas em camundongos fêmeas. *J Gerontol,* 31, 144-8.

Levine, B., Mizushima, N. e Virgin, HW 2011. Autofagia na imunidade e inflamação. *Natureza,* 469, 323-35.

Lewis, KN, Mele, J., Hayes, JD e Buffenstein, R. 2010. Nrf2, um Guardião do Período de Saúde e Guardião da Longevidade das Espécies. *Integr Comp Biol,* 50, 829-843.

Li, Z. e Srivastava, P. 2004. Proteínas de choque térmico. *Curr Protoc Immunol,* Apêndice 1, Apêndice 1T.

Lillig, CH e Holmgren, A. 2007. Tiorredoxina e moléculas relacionadas — da biologia à saúde e à doença. *Antioxid Redox Signal,* 9, 25-47.

Lim, JH, Lee, YM, Chun, YS, Chen, J., Kim, JE e Park, JW 2010. Sirtuin 1 modula as respostas celulares à hipóxia desacetilando o fator induzível por hipóxia 1alfa. *Mol Cell,* 38, 864-78.

Lin, J., Cook, NR, Albert, C., Zaharris, E., Gaziano, JM, Van Denburgh, M., Buring, JE e Manson, JE 2009. Vitaminas C e E e suplementação de beta-caroteno e risco de câncer : Um estudo randomizado controlado. *J Natl Cancer Inst,* 101, 14-23.

Lin, SJ, Defossez, PA e Guarente, L. 2000. Exigência de NAD e SIR2 para extensão do tempo de vida por restrição calórica em Saccharomyces cerevisiae. *Ciência,* 289, 2126-8.

Lin, SJ, Ford, E., Haigis, M., Liszt, G. e Guarente, L. 2004. A restrição calórica prolonga a vida útil do fermento span, diminuindo o nível de NADH. *Genes Dev,* 18, 12-6.

Lin, SJ, Kaeberlein, M., Andalis, AA, Sturtz, LA, Defossez, PA, Culotta, VC, Fink, GR e Guarente, L. 2002. A restrição calórica estende a vida útil de Saccharomyces cerevisiae aumentando a respiração. *Natureza,* 418, 344-8.

Lindquist, S. e Craig, EA 1988. As proteínas de choque térmico. *Annu Rev Genet,* 22, 631-77.

Lippman, SM, Klein, EA, Goodman, PJ, Lucia, MS, Thompson, IM, Ford, LG, Parnes, H. L., Minasian, LM, Gaziano, JM, Hartline, JA, Parsons, JK, Bearden, JD, 3rd, Crawford, ED, Goodman, GE, Claudio, J., Winquist, E., Cook, ED, Karp, DD , Walther, P., Lieber, M. M., Crystal, AR, Darke, AK, Arnold, KB, Ganz, PA, Santella, RM, Albanes, D., Taylor, P. R., Probstfield, JL, Jagpal, TJ, Crowley, JJ, Meyskens, FL, Jr., Baker, LH e Coltman, C. A., Jr. 2009. Efeito do selênio e da vitamina E sobre o risco de câncer de próstata e outros tipos de câncer: o estudo de prevenção do câncer com selênio e vitamina E (SELECT). *JAMA,* 301, 39-51.

Lithgow, GJ e Walker, GA 2002. Resistência ao estresse como determinante do tempo de vida de C. elegans. *mecânico Envelhecimento Dev,* 123, 765-71.

Lithgow, GJ, White, TM, Melov, S. e Johnson, TE 1995. Thermotolerance e vida útil prolongada conferida por mutações de gene único e induzida por estresse térmico. *Proc Natl Acad Sci USA,* 92, 7540-4.

Liu, RK e Walford, RL 1966. Crescimento e tempo de vida aumentados com temperatura ambiente abaixada no peixe anual, Cynolebis Adloffi. *Natureza,* 212, 1277-1278.

Liu, S., Ajani, U., Chae, C., Hennekens, C., Buring, JE e Manson, JE 1999. Suplementação de beta-caroteno a longo prazo e risco de diabetes mellitus tipo 2: um estudo controlado randomizado. *JAMA,* 282, 1073-5.

Liu, X., Jiang, N., Hughes, B., Bigras, E., Shoubridge, E. e Hekimi, S. 2005. Conservação evolutiva do mecanismo de longevidade dependente de clk-1: a perda de mclk1 aumenta o aptidão e tempo de vida em camundongos. *Genes Dev,* 19, 2424-34.

Loeb, J. 1908. Sobre o coeficiente de temperatura para o tempo de vida de animais de sangue frio e sobre a causa da morte natural. *Arch. Ges. Physiol.,* 124, 411-426.

Loeb, J. e Northrop, JH 1916. Existe um coeficiente de temperatura para a duração da vida? *Proc Natl Acad Sci USA,* 2, 456-7.

Lonn, E., Bosch, J., Yusuf, S., Sheridan, P., Pogue, J., Arnold, JM, Ross, C., Arnold, A., Sleight, P., Probstfield, J. e Dagenais , GR 2005. Efeitos da suplementação de vitamina E a longo prazo em eventos cardiovasculares e câncer: um estudo controlado randomizado. *JAMA,* 293, 1338-47.

Lopez-Torres, M., Perez-Campo, R., Rojas, C., Cadenas, S. e Barja, G. 1993. Tempo de vida máximo em vertebrados: relação com enzimas antioxidantes hepáticas, sistema glutationa, ascorbato, urato, sensibilidade à peroxidação, malondialdeído verdadeiro, H2O2 in vivo e capacidade aeróbia basal e máxima. *Mech Aging Dev,* 70, 177-99.

Laplante, M., Sabatini, DM 2012. Sinalização mTOR no Controle do Crescimento e Doenças. Cela, 149, 2; 274-93

Ludewig AH, Izrayelit Y, Park D, Malik RU, Zimmermann A, Mahanti P, Fox BW, Bethke A, Doering F, Riddle DL e Schroeder FC 2013. A detecção de feromônio regula a vida útil de Caenorhabditis elegans e a resistência ao estresse por meio da desacetilase SIR- *2.1* . *Proc Natl Acad Sci US* A, 110, 5522–5527.

Magwere, T., Goodall, S., Skepper, J., Mair, W., Brand, MD e Partridge, L. 2006. O efeito da restrição alimentar na densidade da proteína mitocondrial e na morfologia mitocondrial do músculo de voo em Drosophila. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci,* 61, 36-47.

Mahlke , MA , Cortez , LA , Ortiz , MA , Rodriguez , M , Uchida , K , Shigenaga , MK , Lee , S , Zhang , Y , Tominaga , K , Hubbard , GB e Ikeno , Y 2011 Os efeitos antitumorais de a restrição calórica está correlacionada com a redução do estresse oxidativo em gliomas induzidos por ENU. *Pathobiol Envelhecimento Relat Dis ,*

Mair, W. e Dillin, A. 2008. Envelhecimento e sobrevivência: a genética da extensão do tempo de vida por restrição dietética ção. *Annu Rev Biochem,* 77, 727-54.

Mair, W., Piper, MD e Partridge, L. 2005. As calorias não explicam a extensão da expectativa de vida pela restrição alimentar em Drosophila. *PLoS Biol,* 3, e223.

Malloy, VL, Krajcik, RA, Bailey, SJ, Hristopoulos, G., Plummer, JD e Orentreich, N. 2006. A restrição de metionina diminui a massa de gordura visceral e preserva a ação da insulina em ratos machos Fischer 344 envelhecidos independente da restrição de energia. *Aging Cell,* 5, 305-14.

Manini, TM, Everhart, JE, Patel, KV, Schoeller, DA, Colbert, LH, Visser, M., Tylavsky, F., Bauer, DC, Goodpaster, BH e Harris, TB 2006. Despesa diária de energia e mortalidade entre adultos mais velhos. *JAMA,* 296, 171-9.

Mao, Z., Hine, C., Tian, X., Van Meter, M., Au, M., Vaidya, A., Seluanov, A. e Gorbunova, V. 2011. O SIRT6 promove o reparo do DNA sob estresse ativando o PARP1. *Ciência,* 332, 1443-6.

Marshall, RJ, Scott, KC, Hill, RC, Lewis, DD, Sundstrom, D., Jones, GL e Harper, J. 2002. Suplementação de vitamina C parece retardar corridas de galgos. *J Nutr,* 132, 1616S-21S.

Marzatico, F., Pansarasa, O., Bertorelli, L., Somenzini, L. e Della Valle, G. 1997. Enzimas antioxidantes de radicais livres no sangue e peróxidos lipídicos após desempenhos de longa distância e lactacidêmicos em atletas aeróbicos e de sprint altamente treinados . *J Sports Med Phys Fitness,* 37, 235-9.

Masoro, EJ 1998. Hormese e a ação antienvelhecimento da restrição alimentar. *Exp Gerontol,* 33, 61-6.

Masoro, EJ, Yu, BP e Bertrand, HA 1982. Ação da restrição alimentar em retardar o processo de envelhecimento. *Proc Natl Acad Sci USA,* 79, 4239-41.

Mattison, JA, Roth, GS, Beasley, TM, Tilmont, EM, Handy, AM, Herbert, RL, Longo, DL, Allison, DB, Young, JE, Bryant, M., Barnard, D., Ward, WF, Qi, W., Ingram, DK e de Cabo, R. 2012. Impacto da restrição calórica na saúde e sobrevivência em macacos rhesus do estudo NIA. *Natureza,* 489, 318-21.

Mattson, MP 2008. Hormese definida. *Envelhecimento Res Rev,* 7, 1-7.

Maughan, RJ 1999. Auxiliares ergogênicos nutricionais e desempenho de exercícios. *Avaliações de Pesquisa Nutricional,* 12, 255-80.

McCarter, R., Mejia, W., Ikeno, Y., Monnier, V., Kewitt, K., Gibbs, M., McMahan, A. e Strong, R. 2007. Glicose plasmática e a ação da restrição calórica no envelhecimento. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci,* 62, 1059-70.

McCay, CM, Crowel, MF e Maynard, LA 1935. O efeito do crescimento retardado na duração da vida e no tamanho final do corpo. *J Nutr,* 10, 63-79.

McElwee, JJ, Schuster, E., Blanc, E., Piper, MD, Thomas, JH, Patel, DS, Selman, C., Withers, DJ, Thornton, JM, Partridge, L. e Gems, D. 2007. Conservação evolutiva de mecanismos regulados de garantia de longevidade. *Genoma Biol,* 8, R132.

McElwee, JJ, Schuster, E., Blanc, E., Thomas, JH e Gems, D. 2004. A natureza transcricional compartilhada em larvas Dauer de Caenorhabditis elegans e mutantes daf-2 de vida longa implica o sistema de desintoxicação na garantia de longevidade. *J Biol Chem,* 279, 44533-43.

Mehta, R., Steinkraus, KA, Sutphin, GL, Ramos, FJ, Shamieh, LS, Huh, A., Davis, C., Chandler Brown, D. e Kaeberlein, M. 2009. Regulação proteossomal da resposta hipóxica modula envelhecimento em C. elegans. *Ciência,* 324, 1196-8.

Melo, JA e Ruvkun, G. 2012. Inativação de genes conservados de C. elegans envolve patógenos e Defesas Associadas a Xenobióticos. *Cell,* 149, 452-66.

Melov, S., Ravenscroft, J., Malik, S., Gill, MS, Walker, DW, Clayton, PE, Wallace, DC, Malfroy, B., Doctrow, SR e Lithgow, GJ 2000. Extensão da vida útil com miméticos de superóxido dismutase/catalase. *Ciência,* 289, 1567-9.

Merksamer, PI, Liu, Y., He, W., Hirschey, MD, Chen, D. e Verdin, E. 2013. As sirtuínas, estresse oxidativo e envelhecimento: um elo emergente. *Envelhecimento (Albany NY),* 5, 144-50.

Merrill, GF, Kurth, EJ, Hardie, DG e Winder, WW 1997. O ribosídeo AICA aumenta a proteína quinase ativada por AMP, a oxidação de ácidos graxos e a absorção de glicose no músculo de rato. *Am J Physiol,* 273, E1107-12.

Mesquita, A., Weinberger, M., Silva, A., Sampaio-Marques, B., Almeida, B., Leão, C., Costa, V., Rodrigues, F., Burhans, WC e Ludovico, P. 2010. A restrição calórica ou inativação da catalase estende a vida cronológica da levedura induzindo a atividade de H2O2 e superóxido dismutase. *Proc Natl Acad Sci USA,* 107, 15123-8.

Miller, DL, Budde, MW e Roth, MB 2011. HIF-1 e SKN-1 coordenam a resposta transcricional ao sulfeto de hidrogênio em Caenorhabditis elegans. *PLoS ONE,* 6, e25476.

Miller, DL e Roth, MB 2007. O sulfeto de hidrogênio aumenta a termotolerância e a vida útil em Caenorhabditis elegans. *Proc Natl Acad Sci USA,* 104, 20618-22.

Miller, RA, Buehner, G., Chang, Y., Harper, JM, Sigler, R. e Smith-Wheelock, M. 2005. A dieta deficiente em metionina prolonga a vida útil do camundongo, retarda o envelhecimento imunológico e do cristalino, altera os níveis de glicose, T4, IGF-I e insulina e aumenta os níveis de MIF dos hepatócitos e a resistência ao estresse. *Aging Cell,* 4, 119-25.

Min, KJ e Tatar, M. 2006. A restrição de aminoácidos prolonga a expectativa de vida em Drosophila melanogaster. *Mech Aging Dev,* 127, 643-6.

Min, KJ, Yamamoto, R., Buch, S., Pankratz, M. e Tatar, M. 2008. Controle do tempo de vida de Drosophila por restrição alimentar independente da sinalização semelhante à insulina. *Aging Cell,* 7, 199-206.

Minokoshi , Y. , Alquier , T. , Furukawa , N. , Kim , YB , Lee , A. , Xue , B. , Mu , J. , Foufelle , F. , Ferre , P. , Birnbaum , MJ , Stuck , BJ e Kahn, BB 2004. A AMP-quinase regula a ingestão de alimentos respondendo a sinais hormonais e de nutrientes no hipotálamo. *Natureza,* 428, 569-74.

Minor, RK, Smith, DL, Jr., Sossong, AM, Kaushik, S., Poosala, S., Spangler, EL, Roth, GS, Lane, M., Allison, DB, de Cabo, R., Ingram, DK e Mattison, JA 2010. A ingestão crônica de 2-desoxi-D-glicose induz a vacuolização cardíaca e aumenta a mortalidade em ratos. *Toxicol Appl Pharmacol,* 243, 332-9.

Mittler, R., Vanderauwera, S., Suzuki, N., Miller, G., Tognetti, VB, Vandepoele, K., Gollery, M., Shulaev, V. e Van Breusegem, F. 2011. Sinalização ROS: o nova onda? *Trends Plant Sci,* 16, 300-9.

Morimoto, H., Iwata, K., Ogonuki, N., Inoue, K., Atsuo, O., Kanatsu-Shinohara, M., Morimoto, T., Yabe-Nishimura, C. e Shinohara, T. 2013. As ROS são necessárias para a auto-renovação das células-tronco espermatogônias de camundongo, *Cell Stem Cell,* 12, 774-86.

Moskovitz, J., Bar-Noy, S., Williams, WM, Requena, J., Berlett, BS e Stadtman, ER 2001. Metionina sulfóxido redutase (MsrA) é um regulador da defesa antioxidante e longevidade em mamíferos. *Proc Natl Acad Sci USA,* 98, 12920-5.

Mostoslavsky , R , Chua , KF , Lombard , DB , Pang , WW , Fischer , MR , Gellon , L , Liu , P , Mostoslavsky , G , Franco , S , Murphy , MM , Mills , KD , Patel , P. , Hsu , JT , Hong , AL , Ford , E , Cheng , HL , Kennedy , C , Nunez , N , Bronson , R , Frendewey , D , Auerbach , W , Valenzuela , D. , Karow , M. , Hottiger , MO , Hursting , S. , Barrett , JC , Guarente , L. , Mulligan , R. , Demple , B. , Yancopoulos , GD e Alt , FW 2006 na ausência de SIRT6 em mamíferos. *Cela,* 124, 315-29.

Motohashi, H. e Yamamoto, M. 2004. Nrf2-Keap1 define um estresse fisiologicamente importante mecanismo de resposta. *Tendências Mol Med,* 10, 549-57.

Motta, MC, Divecha, N., Lemieux, M., Kamel, C., Chen, D., Gu, W., Bultsma, Y., McBurney, M. e Guarente, L. 2004. Mammalian SIRT1 reprime a transcrição forkhead fatores. *Celular ,* 116 , 551-63.

Mouchiroud L., Houtkooper RH, Moullan N., Katsyuba E., Ryu D., Canto C., Mottis A., Jo YS, Viswanathan M., Schoonjans K., Guarente L. e Auwerx J. 2013. O NAD(+)/Sirtuin Pathway modula a longevidade através da ativação de UPR mitocondrial e sinalização FOXO. Celular, 154, 430-441.

Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, Richardson A e Van Remmen H 2007. Tendências em oxidação teorias positivas do envelhecimento. *Free Radic Biol Med,* 43, 477-503.

Murphy, CT, McCarroll, SA, Bargmann, CI, Fraser, A., Kamath, RS, Ahringer, J., Li, H. e Kenyon, C. 2003. Genes que atuam a jusante do DAF-16 para influenciar o tempo de vida de Caenorhabditis elegans. *Natureza,* 424, 277-83.

Nadanaciva, S., Dykens, JA, Bernal, A., Capaldi, RA e Will, Y. 2007. Comprometimento mitocondrial por agonistas PPAR e estatinas identificadas por meio de atividades do complexo OXPHOS imunocapturadas e respiração. *Toxicol Appl Pharmacol,* 223, 277-87.

Narbonne, P. e Roy, R. 2009. Caenorhabditis elegans dauers precisam de LKB1/AMPK para racionar as reservas lipídicas e garantir a sobrevivência a longo prazo. *Natureza,* 457, 210-4.

Nemoto, S. e Finkel, T. 2002. Regulação redox de proteínas forkhead através de uma via de sinalização dependente de p66shc. *Ciência,* 295, 2450-2.

Niess, AM, Dickhuth, HH, Northoff, H. e Fehrenbach, E. 1999. Radicais livres e estresse oxidativo no exercício — aspectos imunológicos. *Exerc Immunol Rev,* 5, 22-56.

Nikolaidis, MG e Jamurtas, AZ 2009. Sangue como gerador de espécies reativas e status redox reg ulador durante o exercício. *Arch Biochem Biophys,* 490, 77-84.

Nisoli, E., Tonello, C., Cardile, A., Cozzi, V., Bracale, R., Tedesco, L., Falcone, S., Valerio, A., Cantoni, O., Clementi, E., Moncada, S. e Carruba, MO 2005. A restrição calórica promove a biogênese mitocondrial pela indução da expressão de eNOS. *Ciência,* 310, 314-7.

Nobels, F., van Gaal, L. e de Leeuw, I. 1989. Redução de peso com uma dieta rica em proteínas, com baixo teor de carboidratos e com restrição calórica: efeitos na pressão arterial, níveis de glicose e insulina. *Neth J Med,* 35, 295-302.

Nordmann, AJ, Nordmann, A., Briel, M., Keller, U., Yancy, WS, Jr., Brehm, BJ e Bucher, HC 2006. Efeitos de dietas com baixo teor de carboidratos versus baixo teor de gordura na perda de peso e fatores de risco cardiovascular: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Arch Intern Med,* 166, 285-93.

Oberdoerffer, P., Michan, S., McVay, M., Mostoslavsky, R., Vann, J., Park, SK, Hartlerode, A., Stegmuller, J., Hafner, A., Loerch, P., Wright , SM, Mills, KD, Bonni, A., Yankner, BA, Scully, R., Prolla, TA, Alt, FW e Sinclair, DA 2008. A redistribuição de SIRT1 na cromatina promove a estabilidade genômica, mas altera a expressão gênica durante o envelhecimento. *Celular,* 135, 907-18.

Omenn, GS, Goodman, GE, Thornquist, MD, Balmes, J., Cullen, MR, Glass, A., Keogh, JP, Meyskens, FL, Valanis, B., Williams, JH, Barnhart, S. e Hammar, S. 1996. Efeitos de uma combinação de beta-caroteno e vitamina A no câncer de pulmão e doenças cardiovasculares. *N Engl J Med,* 334, 1150-5.

Onken, B. e Driscoll, M. 2010. A metformina induz um estado de restrição alimentar e a resposta ao estresse oxidativo para estender o tempo de saúde de C. elegans via AMPK, LKB1 e SKN-1. *PLoS ONE,* 5, e8758.

Orr, WC e Sohal, RS 1994. Extensão do tempo de vida por superexpressão de superóxido dismutase e catalase em Drosophila melanogaster. *Ciência,* 263, 1128-30.

Owusu-Ansah, E. e Banerjee, U. 2009. Espécies reativas de oxigênio primárias Drosophila haematopoietic progenitores para diferenciação. *Natureza,* 461, 537-41.

Owusu-Ansah, E., Yavari, A., Mandal, S. e Banerjee, U. 2008. Signo retrógrado mitocondrial distinto nais controlam o ponto de verificação do ciclo celular G1-S. *Nat Genet,* 40, 356-61.

Ozden, O, Park, SH, Kim, HS, Jiang, H, Coleman, MC, Spitz, DR e Gius, D. A acetilação de MnSOD direciona a atividade enzimática respondendo ao status de nutrientes celulares ou estresse oxidativo. *Envelhecimento (Albany NY),* 3, 102-7.

Page, MM, Richardson, J., Wiens, BE, Tiedtke, E., Peters, CW, Faure, PA, Burness, G. e Stuart, JA 2010. As atividades das enzimas antioxidantes não estão amplamente correlacionadas com a longevidade em 14 espécies vertebradas endotérmicas . *Idade (Dordr),* 32, 255-70.

Page, MM e Stuart, JA 2012. As atividades das enzimas de reparo por excisão de bases de DNA no fígado e no cérebro se correlacionam com a massa corporal, mas não com a expectativa de vida. *Idade (Dordr),* 34, 1195-209.

Page, MM, Withers, DJ e Selman, C. 2013. A longevidade de camundongos nulos para o substrato1 do receptor de insulina não está associada ao aumento da proteção antioxidante basal ou à redução do dano oxidativo. *Idade (Dordr),* 35, 647-58.

Pan, DA e Hardie, DG 2002. Um homólogo da proteína quinase ativada por AMP em Drosophila melanogaster é sensível ao AMP e é ativado pela depleção de ATP. *Biochem J,* 367, 179-86.

Pan, Y. 2011. Mitocôndrias, espécies reativas de oxigênio e envelhecimento cronológico: uma mensagem da levedura. *Exp Gerontol,* 46, 847-52.

Pan, Y., Nishida, Y., Wang, M. e Verdin, E. 2012. Regulação metabólica, mitocôndrias e o efeito de prolongamento da vida da rapamicina: uma mini-revisão. *Gerontologia,* 58, 524-30.

Pan, Y., Schroeder, EA, Ocampo, A., Barrientos, A. e Shadel, GS 2011. Regulação do tempo de vida cronológico da levedura por TORC1 via sinalização mitocondrial ROS adaptativa. *Cell Metab,* 13, 668-78.

Pan, Y. e Shadel, GS 2009. A extensão do tempo de vida cronológico pela sinalização TOR reduzida requer regulação negativa de Sch9p e envolve densidade aumentada do complexo OXPHOS mitocondrial. *Envelhecimento (Albany NY),* 1, 131-45.

Panowski, SH, Wolff, S., Aguilaniu, H., Durieux, J. e Dillin, A. 2007. PHA-4/Foxa medeia a longevidade induzida por dieta restrita de C. elegans. *Natureza,* 447, 550-5.

Papaiahgari, S., Zhang, Q., Kleeberger, SR, Cho, HY e Reddy, SP 2006. A hiperoxia estimula uma resposta transcricional Nrf2-ARE via sinalização ROS-EGFR-PI3K-Akt/ERK MAP quinase em células epiteliais pulmonares. *Antioxid Redox Signal,* 8, 43-52.

Papandreou, I., Cairns, RA, Fontana, L., Lim, AL e Denko, NC 2006. O HIF-1 medeia a adaptação à hipóxia regulando negativamente o consumo de oxigênio mitocondrial. *Cell Metab,* 3, 187-97.

Pardo, PS, Mohamed, JS, Lopez, MA e Boriek, AM 2011. A indução de Sirt1 por alongamento mecânico do músculo esquelético por meio do fator de resposta precoce EGR1 desencadeia uma resposta antioxidante. *J Biol Chem,* 286, 2559-66.

Parikh, VS, Morgan, MM, Scott, R., Clements, LS e Butow, RA 1987. O genótipo mitocondrial pode influenciar a expressão do gene nuclear na levedura. *Ciência,* 235, 576-80.

Park, S., Park, NY, Valacchi, G. e Lim, Y. 2012. A restrição calórica com uma dieta rica em gordura atenuou efetivamente a resposta inflamatória e os marcadores relacionados ao estresse oxidativo em tecidos obesos de ratos alimentados com dieta rica. *Mediators Inflamm,* 2012, 984643.

Parkes, TL, Elia, AJ, Dickinson, D., Hilliker, AJ, Phillips, JP e Boulianne, GL 1998. Extensão do tempo de vida de Drosophila por superexpressão de SOD1 humano em neurônios motores. *Nat Genet,* 19, 171-4.

Pawlikowska, L., Hu, D., Huntsman, S., Sung, A., Chu, C., Chen, J., Joyner, A., Schork, NJ, Hsueh, WC, Reiner, AP, Psaty, BM , Atzmon , G. , Barzilai , N. , Cummings , SR , Browner , WS , Kwok , PY e Ziv , E. 2009 . *Célula Envelhecida,* 8, 460–72.

Pearl, R. 1928. A taxa de vida. Sendo um relato de alguns estudos experimentais sobre a biologia de duração da vida. Pp. 183-185. Nova York, Alfred Knopf.

Pendergrass, WR, Li, Y., Jiang, D. e Wolf, NS 1993. A diminuição no potencial replicativo celular em camundongos "gigantes" transfectados com o gene do hormônio de crescimento bovino correlaciona-se com a redução do tempo de vida. *J Cell Physiol,* 156, 96-103.

Perez, VI, Bokov, A., Van Remmen, H., Mele, J., Ran, Q., Ikeno, Y. e Richardson, A. 2009. A teoria do estresse oxidativo do envelhecimento está morta? *Biochim Biophys Acta,* 1790, 1005-14.

Perez, VI, Cortez, LA, Lew, CM, Rodriguez, M, Webb, CR, Van Remmen, H, Chaudhuri, A, Qi, W, Lee, S, Bokov, A, Fok, W., Jones, D. , Richardson , A. , Yodoi , J. , Zhang , Y. , Tominaga , K. , Hubbard , GB e Ikeno , Y. 2011. A superexpressão de tioredoxina 1 estende principalmente a parte inicial da expectativa de vida em camundongos . . . . *J Gerontol A Biol Sci Med Sci,* 66, 1286-99.

Perrone, CE, Malloy, VL, Orentreich, DS e Orentreich, N. 2013. Adaptações metabólicas à restrição de metionina que beneficiam a saúde e a expectativa de vida em roedores. *Exp Gerontol,* 48, 654-60.

Perrone, CE, Mattocks, DA, Jarvis-Morar, M., Plummer, JD e Orentreich, N. 2010. Efeitos da restrição de metionina na biogênese mitocondrial e capacidade aeróbica em tecido adiposo branco, fígado e músculo esquelético de ratos F344. *Metabolismo,* 59, 1000-11.

Phillips, JP, Campbell, SD, Michaud, D., Charbonneau, M. e Hilliker, AJ 1989. A mutação nula da superóxido dismutase de cobre/zinco em Drosophila confere hipersensibilidade ao paraquat e reduz a longevidade. *Proc Natl Acad Sci USA,* 86, 2761-5.

Pieri, C., Falasca, M., Marcheselli, F., Moroni, F., Recchioni, R., Marmocchi, F. e Lupidi, G. 1992. Restrição alimentar em ratas Wistar: V. Peroxidação lipídica e enzimas antioxidantes no fígado. *Arch Gerontol Geriatr,* 14, 93-9.

Piper, MD, Mair, W. e Partridge, L. 2005a. Contando as calorias: o papel de nutrientes específicos na extensão da expectativa de vida pela restrição alimentar. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci,* 60, 549-55.

Piper, MD, Skorupa, D. e Partridge, L. 2005b. Dieta, metabolismo e tempo de vida em Drosophila. *Exp Gerontol,* 40, 857-62.

Piper, PW, Harris, NL e MacLean, M. 2006. A pré-adaptação para uma manutenção respiratória eficiente é essencial tanto para a longevidade máxima quanto para a retenção do potencial replicativo em leveduras de envelhecimento cronológico. *Mech Aging Dev,* 127, 733-40.

Polak, P., Cybulski, N., Feige, JN, Auwerx, J., Ruegg, MA e Hall, MN 2008. Nocaute específico do tecido adiposo de raptor resulta em camundongos magros com respiração mitocondrial aumentada. *Cell Metab,* 8, 399-410.

Powers, RW, 3º, Kaeberlein, M., Caldwell, SD, Kennedy, BK e Fields, S. 2006. Extensão do tempo de vida cronológico em levedura pela diminuição da sinalização da via TOR. *Genes Dev,* 20, 174-84.

Powers, SK e Jackson, MJ 2008. Estresse oxidativo induzido pelo exercício: mecanismos celulares e impacto na produção de força muscular. *Physiol Rev,* 88, 1243-76.

Powers, SK e Lennon, SL 1999. Análise das respostas celulares aos radicais livres: foco no exercício e músculo esquelético. *Proc Nutr Soc,* 58, 1025-33.

Powers, SK, Nelson, WB e Hudson, MB 2011. Estresse oxidativo induzido por exercício em humanos: causa e consequências. *Free Radic Biol Med,* 51, 942-50.

Pua, HH e He, YW 2009. Mitofagia nos pequenos linfócitos: um papel essencial para a autofagia na depuração mitocondrial em linfócitos T. *Autofagia,* 5, 745-6.

Puntschart, A., Vogt, M., Widmer, HR, Hoppeler, H. e Billeter, R. 1996. Expressão de Hsp70 em músculo esquelético humano após o exercício. *Acta Physiol Scand,* 157, 411-7.

Qiu, X., Brown, K., Hirschey, MD, Verdin, E. e Chen, D. 2010. A restrição calórica reduz a oxidação estresse positivo por ativação de SOD2 mediada por SIRT3. *Cell Metab,* 12, 662-7.

Quarrie, JK e Riabowol, KT 2004. Modelos murinos de extensão do tempo de vida. *Conhecimento de Envelhecimento Científico Aproximadamente,* 2004, re5.

Quick, KL, Ali, SS, Arch, R., Xiong, C., Wozniak, D. e Dugan, LL 2008. Um mimético de SOD carboxifulereno melhora a cognição e prolonga a vida útil de camundongos. *Neurobiol Envelhecimento,* 29, 117-28.

Quintanilha, AT 1984. Efeitos do exercício físico e/ou da vitamina E no metabolismo oxidativo tecidual. *Biochem Soc Trans,* 12, 403-4.

Radak, Z., Apor, P., Pucsok, J., Berkes, I., Ogonovszky, H., Pavlik, G., Nakamoto, H. e Goto, S. 2003. A corrida de maratona altera o reparo por excisão de base de DNA no músculo esquelético humano. *Life Sci,* 72, 1627-33.

Radak, Z., Chung, HY e Goto, S. 2005. Exercício e hormese: adaptação relacionada ao estresse oxidativo para um envelhecimento bem-sucedido. *Biogerontologia,* 6, 71-5.

Radak, Z., Chung, HY, Koltai, E., Taylor, AW e Goto, S. 2008 hormesis. *Envelhecimento Res Rev,* 7, 34-42.

Radak, Z., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Ohno, H., Sasvari, M., Nyakas, C. e Goto, S. 1999. O efeito do treinamento físico no dano oxidativo de lipídios, proteínas e DNA no músculo esquelético de ratos: evidências de resultados benéficos. *Free Radic Biol Med,* 27, 69-74.

Radak, Z., Sasvari, M., Nyakas, C., Pucsok, J., Nakamoto, H. e Goto, S. 2000. Pré-condicionamento de exercícios contra danos oxidativos induzidos por peróxido de hidrogênio em proteínas do miocárdio de ratos. *Arch Biochem Biophys,* 376, 248-51.

Rao, G., Xia, E., Nadakavukaren, MJ e Richardson, A. 1990. Efeito da restrição alimentar nas mudanças dependentes da idade na expressão de enzimas antioxidantes no fígado de rato. *J Nutr,* 120, 602-9.

Rattan, SI 2008. Hormese no envelhecimento. *Envelhecimento Res Rev,* 7, 63-78.

Rattan, SI e Demirovic, D. 2010. Hormesis como um mecanismo para os efeitos antienvelhecimento da restrição calórica. In: Restrição de Calorias, Envelhecimento e Longevidade (editado por Everitt, AV, Rattan, SIS, Couteur, DG e Cabo, RD). Pp. 233-245. Springer Holanda.

Rautalahti, MT, Virtamo, JR, Taylor, PR, Heinonen, OP, Albanes, D., Haukka, JK, Edwards, BK, Karkkainen, PA, Stolzenberg-Solomon, RZ e Huttunen, J. 1999. Os efeitos da suplementação com alfa-tocoferol e beta-caroteno na incidência e mortalidade de carcinoma do pâncreas em um estudo randomizado e controlado. *Câncer,* 86, 37-42.

Raynes, R., Leckey, BD, Jr., Nguyen, K. e Westerheide, SD 2012. O choque térmico e a restrição calórica têm um efeito sinérgico na resposta ao choque térmico de maneira dependente de sir2.1 em Caenorhabditis elegans. *J Biol Chem,* 287, 29045-53.

Rea, SL, Ventura, N. e Johnson, TE 2007. Relação entre disfunção da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, desenvolvimento e extensão da vida em caenorhabditis elegans. *PLoS Biol,* 5, e259.

Rea, SL, Wu, D., Cypser, JR, Vaupel, JW e Johnson, TE 2005. Um repórter sensível ao estresse prevê longevidade em populações isogênicas de Caenorhabditis elegans. *Nat Genet,* 37, 894-8.

Rhee, SG, Bae, YS, Lee, SR e Kwon, J. 2000. Peróxido de hidrogênio: um mensageiro chave que modula a fosforilação de proteínas por meio da oxidação de cisteína. *Sci STKE,* 2000, pe1.

Richie, JP, Jr., Leutzinger, Y., Parthasarathy, S., Malloy, V., Orentreich, N. e Zimmerman, JA 1994. A restrição de metionina aumenta a glutationa no sangue e a longevidade em ratos F344. *FASEB J,* 8, 1302-7.

Rippe, C., Lesniewski, L., Connell, M., LaRocca, T., Donato, A. e Seals, D. 2010. A restrição calórica de curto prazo reverte a disfunção endotelial vascular em camundongos velhos, aumentando o óxido nítrico e reduzindo estresse oxidativo. *Aging Cell,* 9, 304-12.

Ristow, M. 2006. Metabolismo oxidativo no crescimento do câncer. *Curr Opin Clin Nutr Metabol,* 9, 339-345.

Ristow , M. , Zarse , K. , Oberbach , A. , Klöting , N. , Birringer , M. , Kiehntopf , M. , Stumvoll , M. , Kahn , C. , 2005 . R. e Blüher, M. 2009. Os antioxidantes previnem os efeitos benéficos do exercício físico em humanos. *Proc Nat Acad Sci,* 106, 8665-70.

Robida-Stubbs, S., Glover-Cutter, K., Lamming, DW, Mizunuma, M., Narasimhan, SD, Neumann Haefelin, E., Sabatini, DM e Blackwell, TK 2012. Sinalização TOR e Rapamicina Influenciam a Longevidade Regulando SKN-1/Nrf e DAF-16/FoxO. *Cell Metab,* 15, 713-24.

Rodgers, JT, Lerin, C., Haas, W., Gygi, SP, Spiegelman, BM e Puigserver, P. 2005. Controle de nutrientes da homeostase da glicose por meio de um complexo de PGC-1alfa e SIRT1. *Natureza,* 434, 113-8.

Rogina, B. e Helfand, SL 2004. Sir2 medeia a longevidade na mosca através de uma via relacionada com restrição calórica. *Proc Natl Acad Sci USA,* 101, 15998-16003. .

Romero-Ramirez, L., Cao, H., Nelson, D., Hammond, E., Lee, AH, Yoshida, H., Mori, K., Glimcher, LH, Denko, NC, Giaccia, AJ, Le, QT e Koong, AC 2004. O XBP1 é essencial para a sobrevivência em condições hipóxicas e é necessário para o crescimento do tumor. *Câncer Res,* 64, 5943-7.

Roux, AE, Leroux, A., Alaamery, MA, Hoffman, CS, Chartrand, P., Ferbeyre, G. e Rokeach, LA 2009. Efeitos pró-envelhecimento da sinalização de glicose por meio de um receptor de glicose acoplado à proteína G em levedura de fissão . *PLoS Genet,* 5, e1000408.

Ruan, H., Tang, XD, Chen, ML, Joiner, ML, Sun, G., Brot, N., Weissbach, H., Heinemann, SH, Iverson, L., Wu, CF e Hoshi, T. 2002 Extensão da vida de alta qualidade pela enzima peptídeo metionina sulfóxido redutase. *Proc Natl Acad Sci USA,* 99, 2748-53.

Rubiolo, JA, Mithieux, G. e Vega, FV 2008. O resveratrol protege hepatócitos primários de ratos contra danos causados pelo estresse oxidativo: ativação do fator de transcrição Nrf2 e atividades aumentadas de enzimas antioxidantes. *Eur J Pharmacol,* 591, 66-72.

Rubner, M. 1908. III. O problema do crescimento e longevidade do homem e de alguns mamíferos do ponto de vista energético. In: O problema do tempo de vida e sua relação com o crescimento e nutrição (editado por Rubner, M.). Págs. 127-208. Munique e Berlim: R. Oldenbourg.

Rushmore, TH, Morton, MR e Pickett, CB 1991. O elemento responsivo ao antioxidante. Ativação por estresse oxidativo e identificação da sequência consenso de DNA necessária para a atividade funcional. *J Biol Chem,* 266, 11632-9.

Russell, SJ e Kahn, CR 2007. Regulação endócrina do envelhecimento. *Nat Rev Mol Cell Biol,* 8, 681-91.

Ryan, AS, Ortmeyer, HK e Sorkin, JD 2012. O exercício com restrição calórica melhora a sensibilidade à insulina e a atividade da glicogênio sintase em mulheres pós-menopáusicas obesas com intolerância à glicose. *Am J Physiol Endocrinol Metab,* 302, E145-52.

Ryan, MC, Abbasi, F., Lamendola, C., Carter, S. e McLaughlin, TL 2007. Os níveis séricos de alanina aminotransferase diminuem ainda mais com a restrição de carboidratos do que de gordura em adultos resistentes à insulina. *Diabetes Care,* 30, 1075-80.

Sacco, M., Pellegrini, F., Roncaglioni, MC, Avanzini, F., Tognoni, G. e Nicolucci, A. 2003. Prevenção primária de eventos cardiovasculares com baixa dose de aspirina e vitamina E em pacientes diabéticos tipo 2: resultados do Projeto de Prevenção Primária (PPP). *Diabetes Care,* 26, 3264-72.

Salt, IP, Johnson, G., Ashcroft, SJ e Hardie, DG 1998. A proteína quinase ativada por AMP é ativada por baixa glicose em linhas celulares derivadas de células beta pancreáticas e pode regular a liberação de insulina. *Biochem J,* 335 (Pt 3), 533-9.

Salway, KD, Page, MM, Faure, PA, Burness, G. e Stuart, JA 2011. Reparo e reciclagem aprimorados de proteínas não estão correlacionados com a longevidade em 15 espécies de vertebrados endotérmicos. *Idade (Dordr),* 33, 33-47.

Sanchez-Roman, I., Gomez, A., Perez, I., Sanchez, C., Suarez, H., Naudi, A., Jove, M., Lopez-Torres, M., Pamplona, R. e Barja , G. 2012. Efeitos do envelhecimento e da restrição de metionina aplicada na velhice na geração de ROS e dano oxidativo em mitocôndrias de fígado de rato. *Biogerontologia,* 13, 399-411.

Sanz, A., Caro, P., Ayala, V., Portero-Otin, M., Pamplona, R. e Barja, G. 2006. A restrição de metionina diminui a geração e o vazamento de radicais de oxigênio mitocondrial, bem como o dano oxidativo à mitocôndria DNA e proteínas. *FASEB J,* 20, 1064-73.

Sanz, A., Fernandez-Ayala, DJ, Stefanatos, RK e Jacobs, HT 2010. A produção de ROS mitocondrial se correlaciona, mas não regula diretamente a expectativa de vida em drosophila. *Envelhecimento (Albany NY),* 2, 200-3.

Sanz, A. e Stefanatos, RK 2008. A teoria dos radicais livres mitocondriais do envelhecimento: uma visão crítica. *Curr Aging Sci,* 1, 10-21.

Schipper, HM 2004. Deposição de ferro no cérebro e a teoria mitocondrial de radicais livres do envelhecimento. *Envelhecimento Res Rev,* 3, 265-301.

Schlotterer , A. , Kukudov , G. , Bozorgmehr , F. , Hutter , H. , Du , X. , Oikonomou , D. , Ibrahim , Y. , Pfisterer , F. , Rabbani , N. , Thornalley , P. , Sayed , A. , Fleming , T. , Humpert , P. , Schwenger , V. , Zeier , M. , Hamann , A. , Stern , D. , Brownlee , M. , Bierhaus , A. , Nawroth , P. e Morcos , M. 2009 . C. elegans como modelo para o estudo da redução da expectativa de vida mediada pela alta glicose. *Diabetes,* 58, 2450-6.

Schmeisser, K., Mansfeld, J., Kuhlow, D., Weimer, S., Priebe, S., Heiland, I., Birringer, M., Groth, M., Segref, A., Kanfi, Y., Price, NL, Schmeisser, S., Schuster, S., Pfeiffer, AF, Guthke, R., Platzer, M., Hoppe, T., Cohen, HY, Zarse, K., Sinclair, DA e Ristow, M. 2013a. O papel das sirtuínas na regulação do tempo de vida está ligado à metilação da nicotinamida. *Nat Chem Biol,* 9, 693-700.

Schmeisser, S., Priebe, S., Groth, M., Monajembashi, S., Hemmerich, P., Guthke, R., Platzer, M. e Ristow, M. 2013b. Sinalização ROS neuronal em vez de detecção de energia mediada por AMPK/Sirtuin vincula restrição alimentar à extensão do tempo de vida. *Mol Metab,* 2, 92-102.

Schulz, TJ, Zarse, K., Voigt, A., Urban, N., Birringer, M. e Ristow, M. 2007. A restrição de glicose estende o tempo de vida de Caenorhabditis elegans induzindo a respiração mitocondrial e aumentando o estresse oxidativo. *Cell Metab,* 6, 280-293.

Selman, C., Lingard, S., Choudhury, AI, Batterham, RL, Claret, M., Clements, M., Ramadani, F., Okkenhaug, K., Schuster, E., Blanc, E., Piper, MD, Al-Qassab, H., Speakman, JR, Carmignac, D., Robinson, IC, Thornton, JM, Gems, D., Partridge, L. e Withers, DJ 2008. Evidências para extensão da vida útil e atraso relacionado à idade Biomarcadores em camundongos nulos para o substrato 1 do receptor de insulina. *FASEB J,* 22, 807-18.

Semenza, GL 2010. Definindo o papel do fator 1 induzível por hipóxia na biologia e terapia do câncer peutics. *Oncogene,* 29, 625-34.

Semenza, GL 2011. Fator induzível por hipóxia 1: Regulador do metabolismo mitocondrial e mediador do pré-condicionamento isquêmico. *Biochim Biophys Acta,* 1813, 1263-8.

Semenza, GL 2012. Fatores induzíveis por hipóxia em fisiologia e medicina. *Celular,* 148, 399-408.

Semenza, GL, Roth, PH, Fang, HM e Wang, GL 1994. Regulação transcricional de genes que codificam enzimas glicolíticas por fator 1 induzível por hipóxia. *J Biol Chem,* 269, 23757-63.

Semsei, I., Rao, G. e Richardson, A. 1989. Alterações na expressão de superóxido dismutase e catalase em função da idade e restrição alimentar. *Biochem Biophys Res Commun,* 164, 620-5.

Sena, LA e Chandel, NS 2012. Papéis fisiológicos das espécies reativas de oxigênio mitocondrial. *Mol Cell,* 48, 158-67.

Sendoel, A., Kohler, I., Fellmann, C., Lowe, SW e Hengartner, MO 2010. O HIF-1 antagoniza a apoptose mediada por p53 através de uma tirosinase neuronal secretada. *Natureza,* 465, 577-83.

Sengupta, S., Peterson, TR, Laplante, M., Oh, S. e Sabatini, DM 2010. mTORC1 controla a cetogênese induzida pelo jejum e sua modulação pelo envelhecimento. *Natureza,* 468, 1100-4.

Sesso, HD, Buring, JE, Christen, WG, Kurth, T., Belanger, C., MacFadyen, J., Bubes, V., Manson, JE, Glynn, RJ e Gaziano, JM 2008. Vitaminas E e C em a prevenção de doenças cardiovasculares em homens: estudo randomizado controlado do Physicians' Health Study II. *JAMA,* 300, 2123-33.

Shama, S., Lai, CY, Antoniazzi, JM, Jiang, JC e Jazwinski, SM 1998. Extensão do tempo de vida induzida pelo estresse térmico em leveduras. *Exp Cell Res,* 245, 379-88.

Sharma, PK, Agrawal, V. e Roy, N. 2011. Resposta hormética mediada por mitocôndrias na extensão do tempo de vida de Saccharomyces cerevisiae com restrição calórica. *Idade (Dordr),* 33, 143-54.

Sharman, IM, Down, MG e Sen, RN 1971. Os efeitos da vitamina E e do treinamento na função fisiológica e no desempenho atlético em nadadores adolescentes. *Ir. J Nutr,* 26, 265-76.

Shen, C., Nettleton, D., Jiang, M., Kim, SK e Powell-Coffman, JA 2005. Papéis do fator induzível por hipóxia HIF-1 durante a resposta à hipóxia em Caenorhabditis elegans. *J Biol Chem,* 280, 20580-20588.

Shen, C. e Powell-Coffman, JA 2003. Análise genética da sinalização e resposta da hipóxia em C ele ganso *Ann NY Acad Sci,* 995, 191-9.

Shibamura, A., Ikeda, T. e Nishikawa, Y. 2009. Um método para administração oral de substâncias hidrofílicas a Caenorhabditis elegans: efeitos da suplementação oral com antioxidantes no tempo de vida do nematóide. *Mech Aging Dev,* 130, 652-5.

Sies, H. 1985. Estresse Oxidativo: Observações Introdutórias. In: Estresse Oxidativo. Londres: Academic Press.

Sinclair, DA, Mills, K. e Guarente, L. 1997. Envelhecimento acelerado e fragmentação nucleolar em mutantes sgs1 de levedura. *Ciência,* 277, 1313-6.

Singh, SV, Srivastava, SK, Choi, S., Lew, KL, Antosiewicz, J., Xiao, D., Zeng, Y., Watkins, SC, Johnson, CS, Trump, DL, Lee, YJ, Xiao, H. e Herman-Antosiewicz, A. 2005. A morte celular induzida por sulforafano em células de câncer de próstata humano é iniciada por espécies reativas de oxigênio. *J Biol Chem,* 280, 19911-24.

Smith, DL, Jr., McClure, JM, Matecic, M. e Smith, JS 2007. A restrição calórica estende a vida cronológica de Saccharomyces cerevisiae independentemente das Sirtuins. *Célula Envelhecida,* 6, 649-62.

Smith , ED , Tsuchiya , M , Fox , LA , Dang , N , Hu , D , Kerr , EO , Johnston , ED , Tchao , BN , Pak , DN , Welton , KL , Promislow , DE , Thomas , JH , Kaeberlein , M. e Kennedy, BK 2008. Evidência quantitativa para caminhos de longevidade conservados entre espécies eucarióticas divergentes. *Genoma Res,* 18, 564-70.

Sohal, RS e Orr, WC 2012. A hipótese do estresse redox do envelhecimento. *Free Radic Biol Med,* 52, 539-55.

Sohal, RS e Weindruch, R. 1996. Estresse oxidativo, restrição calórica e envelhecimento. *Ciência,* 273, 59-63.

Someya, S., Yu, W., Hallows, WC, Xu, J., Vann, JM, Leeuwenburgh, C., Tanokura, M., Denu, JM e Prolla, TA 2010. Sirt3 medeia a redução de danos oxidativos e prevenção de Perda Auditiva Relacionada à Idade sob Restrição Calórica. *Cela,* 143, 802-12.

Song, Y., Cook, NR, Albert, CM, Van Denburgh, M. e Manson, JE 2009. Efeitos das vitaminas C e E e beta-caroteno no risco de diabetes tipo 2 em mulheres com alto risco de doença cardiovascular: um estudo randomizado controlado. *Am J Clin Nutr,* 90, 429-37.

Southam, CM e Ehrlich, J. 1943. Efeitos do extrato de cerne de cedro vermelho ocidental em certos fungos decompositores de madeira em cultura. *Phytopathology,* 33, 517-24.

Speakman, JR, Selman, C., McLaren, JS e Harper, EJ 2002. Viver rápido, morrer quando? A ligação entre envelhecimento e energéticos. *J Nutr,* 132, 1583S-97S.

Sreekumar, R., Unnikrishnan, J., Fu, A., Nygren, J., Short, KR, Schimke, J., Barazzoni, R. e Nair, KS 2002. Efeitos da restrição calórica na função mitocondrial e transcrições gênicas em músculo de rato. *Am J Physiol Endocrinol Metab,* 283, E38-43.

St. Pierre, J., Buckingham, JA, Roebuck, SJ e Brand, MD 2002. Topologia da produção de superóxido de diferentes locais na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. *J Biol Chem,* 277, 44784-90.

St. Pierre, J., Drori, S., Uldry, M., Silvaggi, JM, Rhee, J., Jager, S., Handschin, C., Zheng, K., Lin, J., Yang, W. , Simon, DK, Bachoo, R. e Spiegelman, BM 2006. Supressão de espécies reativas de oxigênio e neurodegeneração pelos coativadores transcricionais PGC-1. *Cell,* 127, 397-408.

Steger, RW, Bartke, A. e Cecim, M. 1993. Envelhecimento prematuro em camundongos transgênicos expressando diferentes genes do hormônio do crescimento. *J Reprod Fertil Suppl,* 46, 61-75.

Stein, I., Itin, A., Einat, P., Skaliter, R., Grossman, Z. e Keshet, E. 1998. Tradução do mRNA do fator de crescimento endotelial vascular por entrada interna do ribossomo: implicações para a tradução sob hipóxia. *Mol Cell Biol,* 18, 3112-9.

Stoltzner, G. 1977. Efeitos da restrição de proteína dietética ao longo da vida na mortalidade, crescimento, pesos de órgãos, hemogramas, aldolase hepática e catalase renal em camundongos Balb/C. *Crescimento,* 41, 337-48.

Story, GM, Peier, AM, Reeve, AJ, Eid, SR, Mosbacher, J, Hricik, TR, Earley, TJ, Hergarden, AC, Andersson, DA, Hwang, SW, McIntyre, P, Jegla, T., Bevan , S. e Patapoutian , A. 2003 . ANKTM1, um canal semelhante ao TRP expresso em neurônios nociceptivos, é ativado por temperaturas frias. *Cell,* 112, 819-29.

Strobel, NA, Peake, JM, Matsumoto, A., Marsh, SA, Coombes, JS e Wadley, GD 2011. A Suplementação Antioxidante Reduz a Biogênese Mitocondrial do Músculo Esquelético. *Med Sci Sports Exerc,* 43, 1017-24.

Sykiotis, GP e Bohmann, D. 2008. A sinalização Keap1/Nrf2 regula a tolerância ao estresse oxidativo e o tempo de vida em Drosophila. *Dev Cell,* 14, 76-85.

Taguchi, A., Wartschow, LM e White, MF 2007. A sinalização cerebral do IRS2 coordena o tempo de vida e a homeostase dos nutrientes. *Ciência,* 317, 369-72.

Takemori, K., Kimura, T., Shirasaka, N., Inoue, T., Masuno, K. e Ito, H. 2011. A restrição alimentar melhora o metabolismo da glicose e lipídios através da expressão de Sirt1: um estudo usando um novo modelo de rato com obesidade e hipertensão grave. *Life Sci,* 88, 1088-94.

Tapia, PC 2006. O estresse mitocondrial subletal com um aumento estequiométrico de espécies reativas de oxigênio pode precipitar muitas das alterações benéficas na fisiologia celular produzidas pela restrição calórica, jejum intermitente, exercício e fitonutrientes dietéticos: 'Mitohormese' para saúde e vitalidade. *Med Hypotheses,* 66, 832-43.

Tatar, M., Kopelman, A., Epstein, D., Tu, MP, Yin, CM e Garofalo, RS 2001. Um homólogo do receptor de insulina de Drosophila mutante que prolonga o tempo de vida e prejudica a função neuroendócrina. *Ciência,* 292, 107-10.

Tatsuta, T. e Langer, T. 2008. Controle de qualidade das mitocôndrias: proteção contra neurodegeneração e envelhecimento. *EMBO J,* 27, 306-14.

Taylor, RC e Dillin, A. 2013. XBP-1 é um regulador celular não autônomo de resistência ao estresse e longevidade. *Cell,* 153, 1435-47.

Theodorou, AA, Nikolaidis, MG, Paschalis, V., Koutsias, S., Panayiotou, G., Fatouros, IG, Koutedakis, Y. e Jamurtas, AZ 2011. Nenhum efeito da suplementação antioxidante no desempenho muscular e no estado redox do sangue Adaptações ao treinamento excêntrico. *Am J Clin Nutr,* 93, 1373-83.

Tissenbaum, HA e Guarente, L. 2001. O aumento da dosagem de um gene sir-2 prolonga a expectativa de vida em Caenorhabditis elegans. *Natureza,* 410, 227-30.

Tonks, NK 2005. Redox redux: revisitando os PTPs e o controle da sinalização celular. *Cell,* 121, 667-70.

Tormos, KV e Chandel, NS 2010. Interconexão entre mitocôndrias e HIFs. *Célula J Mol Med,* 14, 795-804.

Toth, ML, Sigmond, T., Borsos, E., Barna, J., Erdelyi, P., Takacs-Vellai, K., Orosz, L., Kovacs, AL, Csikos, G., Sass, M. e Vellai, T. 2008. Os caminhos da longevidade convergem nos genes da autofagia para regular o tempo de vida em Caenorhabditis elegans. *Autofagia,* 4, 330-8.

Trifunovic, A., Wredenberg, A., Falkenberg, M., Spelbrink, JN, Rovio, AT, Bruder, CE, Bohlooly, YM, Gidlof, S., Oldfors, A., Wibom, R., Tornell, J. , Jacobs, HT e Larsson, NG 2004. Envelhecimento prematuro em camundongos expressando DNA polimerase mitocondrial defeituosa. *Natureza,* 429, 417-23.

Tsai, CW, Lin, AH, Wang, TS, Liu, KL, Chen, HW e Lii, CK 2010. A restrição de metionina regula positivamente a expressão da classe pi da glutationa S-transferase parcialmente via o sinal extracelular regulado via de sinalização da proteína 1 ativadora de quinase iniciada pela depleção de glutationa. *Mol Nutr Food Res,* 54, 841-50.

Tucci, P. 2012. Restrição calórica: a extensão da vida dos mamíferos está ligada ao p53? *Envelhecimento (Albany NY),* 4, 525-34.

Tullet, JM, Hertweck, M., An, JH, Baker, J., Hwang, JY, Liu, S., Oliveira, RP, Baumeister, R. e Blackwell, TK 2008. Inibição direta do fator promotor de longevidade SKN -1 por sinalização semelhante à insulina em C. elegans. *Cell,* 132, 1025-38.

Turner, N., Li, JY, Gosby, A., To, SW, Cheng, Z., Miyoshi, H., Taketo, MM, Cooney, GJ, Kraegen, EW, James, DE, Hu, LH, Li, J. e Ye, JM 2008. A berberina e seu derivado mais disponível biologicamente, dihidroberberina, inibem o complexo respiratório mitocondrial I: um mecanismo para a ação da berberina para ativar a proteína quinase ativada por AMP e melhorar a ação da insulina. *Diabetes,* 57, 1414-8.

Twig , G , Elorza , A , Molina , AJ , Mohamed , H , Wikstrom , JD , Walzer , G , Stiles , L , Haigh , SE , Katz , S , Las , G , Alroy , J. , Wu , M. , Py, BF, Yuan, J., Deeney, JT, Corkey, BE e Shirihai, O. S. 2008. A fissão e a fusão seletiva governam a segregação mitocondrial e a eliminação por autofagia. *EMBO J,* 27, 433-46.

Udelsman, R., Blake, MJ, Stagg, CA, Li, DG, Putney, DJ e Holbrook, NJ 1993. Expressão de proteína de choque térmico vascular em resposta ao estresse. Regulação endócrina e autonômica dessa resposta dependente da idade. *J Clin Invest,* 91, 465-73.

Vakhrusheva , O. , Smolka , C. , Gajawada , P. , Kostin , S. , Boettger , T. , Kubin , T. , Braun , T. e Bober , E. . 2008. Sirt7 aumenta a resistência ao estresse dos cardiomiócitos e previne a apoptose e a cardiomiopatia inflamatória em camundongos. *Circ Res,* 102, 703-10.

van der Horst, A., Tertoolen, LG, de Vries-Smits, LM, Frye, RA, Medema, RH e Burgering, BM 2004. FOXO4 é acetilado sob estresse de peróxido e desacetilado pela proteína de longevidade hSir2(SIRT1). *J Biol Chem,* 279, 28873-9.

van Heemst, D., Beekman, M., Mooijaart, SP, Heijmans, BT, Brandt, BW, Zwaan, BJ, Slagboom, PE e Westendorp, RG 2005. Redução da sinalização de insulina/IGF-1 e longevidade humana. *Aging Cell,* 4, 79-85.

Vanfleteren, JR e De Vreese, A. 1995. Os gerontogenes age-1 e daf-2 determinam metabolismo taxa potencial no envelhecimento Caenorhabditis elegans. *FASEB J,* 9, 1355-61.

Vários, Grupo Colaborativo de Estudo de Proteção Cardíaca. 2002. MRC/BHF Heart Protection Study de suplementação de vitaminas antioxidantes em 20.536 indivíduos de alto risco: um estudo randomizado controlado por placebo. *Lancet,* 360, 23-33.

Vincent, HK, Powers, SK, Demirel, HA, Coombes, JS e Naito, H. 1999. O treinamento físico protege contra a peroxidação lipídica induzida por contração no diafragma. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol,* 79, 268-73.

Virtamo, J., Edwards, BK, Virtanen, M., Taylor, PR, Malila, N., Albanes, D., Huttunen, JK, Hartman, AM, Hietanen, P., Maenpaa, H., Koss, L. , Nordling, S. e Heinonen, OP 2000. Efeitos do suplemento de alfa-tocoferol e beta-caroteno no câncer do trato urinário: incidência e mortalidade em um estudo controlado (Finlândia). *Cancer Causes Control,* 11, 933-9.

Viswanathan, M. e Guarente, L. 2011. Regulação do tempo de vida de Caenorhabditis elegans por sir-2.1 transgenes. *Natureza,* 477, E1-2.

Vivekananthan, DP, Penn, MS, Sapp, SK, Hsu, A. e Topol, EJ 2003. Uso de vitaminas antioxidantes para a prevenção de doenças cardiovasculares: meta-análise de estudos randomizados. *Lancet,* 361, 2017-23.

Volek, JS, Phinney, SD, Forsythe, CE, Quann, EE, Wood, RJ, Puglisi, MJ, Kraemer, WJ, Bibus, DM, Fernandez, ML e Feinman, RD 2009. A restrição de carboidratos tem um impacto mais favorável no síndrome metabólica do que uma dieta com baixo teor de gordura. *Lipids,* 44, 297-309.

Walker, G., Houthoofd, K., Vanfleteren, JR e Gems, D. 2005. Restrição dietética em C. elegans: dos efeitos da taxa de vida às vias de detecção de nutrientes. *Mech Aging Dev,* 126, 929-37.

Wang, F., Nguyen, M., Qin, FX e Tong, Q. 2007. SIRT2 desacetila FOXO3a em resposta ao estresse oxidativo e restrição calórica. *Aging Cell,* 6, 505-14.

Wang, GL, Jiang, BH, Rue, EA e Semenza, GL 1995. O fator 1 induzível por hipóxia é um heterodímero básico de hélice-alça-hélice-PAS regulado pela tensão de O2 celular. *Proc Natl Acad Sci USA,* 92, 5510-4.

Wang, Y., Kaneko, T., Wang, PY e Sato, A. 2002. A diminuição da ingestão de carboidratos é mais importante do que o aumento da ingestão de gordura na intolerância à glicose por uma dieta pobre em carboidratos/rica em gordura. *Diabetes Res Clin Pract,* 55, 61-3.

Warburton, DE, Nicol, CW e Bredin, SS 2006. Benefícios da atividade física para a saúde: a evidência. *Can Med Ass J (CMAJ),* 174, 801-9.

Ward, NC, Wu, JH, Clarke, MW, Puddey, IB, Burke, V., Croft, KD e Hodgson, JM 2007. O efeito da vitamina E na pressão arterial em indivíduos com diabetes tipo 2: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *J Hypertens,* 25, 227-34.

Watson, JD 2013. Antídoto antioxidante. *Novo Cientista,* 28-29.

Webster, BR, Lu, Z., Sack, MN e Scott, I. 2012. O papel das sirtuínas na modulação de redox stres sors. *Free Radic Biol Med,* 52, 281-90.

Weindruch, R. 2006. A restrição alimentar funcionará em primatas? *Biogerontologia,* 7, 169-71.

Weindruch, R. e Walford, RL 1988. O retardo do envelhecimento e doença por restrição alimentar. Springfield, Illinois, Charles C Thomas Pub Ltd.

Westbrook, R., Bonkowski, MS, Strader, AD e Bartke, A. 2009. Alterações no consumo de oxigênio, quociente respiratório e produção de calor em camundongos anões GHRKO e Ames de vida longa e camundongos transgênicos bGH de vida curta. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci,* 64, 443-51.

Westerheide, SD e Morimoto, RI 2005. Moduladores de resposta de choque térmico como ferramentas terapêuticas para doenças de conformação de proteínas. *J Biol Chem,* 280, 33097-33100.

Wick, AN, Drury, DR, Nakada, HI e Wolfe, JB 1957. Localização do bloqueio metabólico primário produzido pela 2-desoxiglicose. *J Biol Chem,* 224, 963-9.

Wiederkehr, A. e Wollheim, CB 2006. Minireview: implication of mitochondria in insulin secre tion and action. *Endocrinology,* 147, 2643-9.

Willette, AA, Bendlin, BB, Colman, RJ, Kastman, EK, Field, AS, Alexander, AL, Sridharan, A., Allison, DB, Anderson, R., Voytko, ML, Kemnitz, JW, Weindruch, RH e Johnson, SC 2012. A restrição calórica reduz a influência da disfunção glicorreguladora no volume cerebral regional em macacos rhesus idosos. *Diabetes,* 61, 1036-42.

Winder, WW e Hardie, DG 1996. Inativação da acetil-CoA carboxilase e ativação da proteína quinase ativada por AMP no músculo durante o exercício. *Am J Physiol,* 270, E299-304.

Winder, WW, Holmes, BF, Rubink, DS, Jensen, EB, Chen, M. e Holloszy, JO 2000. A ativação da proteína quinase ativada por AMP aumenta as enzimas mitocondriais no músculo esquelético. *J Appl Physiol,* 88, 2219-26.

Wojtaszewski, JF, Higaki, Y., Hirshman, MF, Michael, MD, Dufresne, SD, Kahn, CR e Goodyear, LJ 1999. O exercício modula a sinalização de insulina pós-receptor e o transporte de glicose em camundongos knockout de receptores de insulina específicos para músculos. *J Clin Invest,* 104, 1257-64.

Wood, JG, Rogina, B., Lavu, S., Howitz, K., Helfand, SL, Tatar, M. e Sinclair, D. 2004. Os ativadores de sirtuína imitam a restrição calórica e retardam o envelhecimento em metazoários. *Natureza,* 430, 686-9.

Woods, A., Johnstone, SR, Dickerson, K., Leiper, FC, Fryer, LG, Neumann, D., Schlattner, U., Wallimann, T., Carlson, M. e Carling, D. 2003. LKB1 é a quinase a montante na cascata de proteína quinase ativada por AMP. *Curr Biol,* 13, 2004-8.

Wouters, BG e Koritzinsky, M. 2008. Sinalização de hipóxia através de mTOR e o pro desdobrado resposta teína no câncer. *Nat Rev Cancer,* 8, 851-64.

Wu, D., Cypser, JR, Yashin, AI e Johnson, TE 2009a. Múltiplos choques térmicos leves diminuem o componente Gompertz da mortalidade em Caenorhabditis elegans. *Exp Gerontol,* 44, 607-12.

Wu, JJ, Quijano, C., Chen, E., Liu, H., Cao, L., Fergusson, MM, Rovira, II, Gutkind, S., Daniels, MP, Komatsu, M. e Finkel, T. 2009b. A disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo medeiam o prejuízo fisiológico induzido pela interrupção da autofagia. *Envelhecimento (Albany NY),* 1, 425-37.

Xia, E., Rao, G., Van Remmen, H., Heydari, AR e Richardson, A. 1995. As atividades das enzimas antioxidantes em vários tecidos de ratos machos Fischer 344 são alteradas pela restrição alimentar. *J Nutr,* 125, 195-201.

Xiao, R., Zhang, B., Dong, Y., Gong, J., Xu, T., Liu, J. e Xu, XZ 2013. Um programa genético promove a longevidade de C. elegans em temperaturas frias por meio de um termossensível canal TRP. *Cell,* 152, 806-17.

Xie, M. e Roy, R. 2012. Níveis aumentados de peróxido de hidrogênio induzem uma modificação do metabolismo lipídico dependente de HIF-1 em larvas de C. elegans Dauer comprometidas com AMPK. *Cell Metab,* 16, 322-35.

Yanase, S., Hartman, PS, Ito, A. e Ishii, N. *Mutação Res,* 426, 31-9.

Yang, W. e Hekimi, S. 2010. Dois modos de disfunção mitocondrial levam independentemente à vida extensão da panela em Caenorhabditis elegans. *Aging Cell,* 9, 433-47.

Yang , YY , Gangoiti , JA , Sedensky , MM e Morgan , PG 2009 . *Mech Aging Dev,* 130, 370-6.

Yechoor, VK, Patti, ME, Ueki, K., Laustsen, PG, Saccone, R., Rauniyar, R. e Kahn, CR. 2004. Vias distintas de expressão gênica regulada por insulina versus regulada por diabetes: uma análise in vivo em camundongos MIRKO. *Proc Natl Acad Sci USA,* 101, 16525-30.

Yfanti, C., Akerstrom, T., Nielsen, S., Nielsen, AR, Mounier, R., Mortensen, OH, Lykkesfeldt, J., Rose, AJ, Fischer, CP e Pedersen, BK 2010. A suplementação antioxidante não faz Alter Endurance Training Adaptation. *Med Sci Sports Exerc,* 42, 1388-95.

Yoneda, T., Benedetti, C., Urano, F., Clark, SG, Harding, HP e Ron, D. 2004. A perturbação específica do compartimento do manuseio de proteínas ativa genes que codificam chaperonas mitocondriais. *J Cell Sci,* 117, 4055-66.

Youngman, LD, Park, JY e Ames, BN 1992. A oxidação de proteínas associada ao envelhecimento é reduzida pela restrição dietética de proteínas ou calorias. *Proc Natl Acad Sci USA,* 89, 9112-6.

Zarse, K., Schmeisser, S., Groth, M., Priebe, S., Beuster, G., Guthke, R., Platzer, M., Kahn, CR e Ristow, M. 2012. Insulina/IGF1- prejudicada a sinalização prolonga o tempo de vida promovendo o catabolismo mitocondrial de L-prolina para induzir um sinal transitório de ROS. *Cell Metab,* 15, 451-465.

Zhang, DD 2006. Estudos mecanísticos da via de sinalização Nrf2-Keap1. *Drug Metab Rev,* 38, 769-89.

Zhang, Y., Shao, Z., Zhai, Z., Shen, C. e Powell-Coffman, JA 2009. O fator induzível por hipóxia HIF-1 modula a expectativa de vida em C. elegans. *PLoS ONE,* 4, e6348.

Zhong , L. , D'Urso , A. , Toiber , D. , Sebastian , C. , Henry , RE , Vadysirisack , DD , Guimarães , A. , Marinelli , B. , Wikstrom , JD , Nir , T. , Clish , CB , Vaitheesvaran , B. , Iliopoulos , O. , Kurland , I. , Dor , Y. , Weissleder , R. , Shirihai , OS , Ellisen , LW , Espinosa , JM e Mostoslavsky , R. 2010 . A histona desacetilase Sirt6 regula a homeostase da glicose via Hif1alpha. *Cel,* 140, 280-93.

Zid, BM, Rogers, AN, Katewa, SD, Vargas, MA, Kolipinski, MC, Lu, TA, Benzer, S. e Kapahi, P. 2009. 4E-BP prolonga a expectativa de vida após restrição alimentar ao aumentar a atividade mitocondrial em Drosophila. *Cela,* 139, 149-60.

Zimmerman, JA, Malloy, V., Krajcik, R. e Orentreich, N. 2003. Controle nutricional do envelhecimento. *Exp Gerontol,* 38, 47-52.

Zini, R., Morin, C., Bertelli, A., Bertelli, AA e Tillement, JP 1999. Efeitos do resveratrol na cadeia respiratória cerebral de rato. *Drugs Exp Clin Res,* 25, 87-97.

Zmijewski, JW, Banerjee, S., Bae, H., Friggeri, A., Lazarowski, ER e Abraham, E. 2010. A exposição ao peróxido de hidrogênio induz oxidação e ativação da proteína quinase ativada por AMP. *J Biol Chem,* 285, 33154-64.

Zong, H., Ren, JM, Young, LH, Pypaert, M., Mu, J., Birnbaum, MJ e Shulman, GI 2002. A AMP quinase é necessária para a biogênese mitocondrial no músculo esquelético em resposta à privação crônica de energia. *Proc Natl Acad Sci USA,* 99, 15983-7.

Zou, S., Sinclair, J., Wilson, MA, Carey, JR, Liedo, P., Oropeza, A., Kalra, A., de Cabo, R., Ingram, DK, Longo, DL and Wolkow, CA 2007. Abordagens comparativas para facilitar a descoberta de intervenções de longevidade: efeitos dos tocoferóis no tempo de vida de três espécies de invertebrados. *Mech Aging Dev,* 128, 222-6.

Zuin, A., Carmona, M., Morales-Ivorra, I., Gabrielli, N., Vivancos, AP, Ayte, J. e Hidalgo, E. 2010. A extensão do tempo de vida por restrição calórica depende da via de estresse Sty1 MAP quinase. *EMBO J,* 29, 981-91.

Zureik, M., Galan, P., Bertrais, S., Mennen, L., Czernichow, S., Blacher, J., Ducimetiere, P. e Hercberg, S. 2004. Efeitos de doses baixas diárias de longo prazo suplementação com vitaminas antioxidantes e minerais na estrutura e função das grandes artérias. *Arterioscler Thromb Vasc Biol,* 24, 1485-91.

Zuryn, S., Kuang, J., Tuck, A. e Ebert, PR 2010. A disfunção mitocondrial em Caenorhabditis elegans causa reestruturação metabólica, mas isso não está relacionado à longevidade. *Mech Aging Dev,* 131, 554-61.